

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Estudio del fenómeno bioeléctrico hipsarrítmico en relación
con la edad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Manuel Nombela Gómez

Madrid, 2015

TA 1579

Tesis Doctoral

D. MANUEL NOMBELA GOMEZ

TITULO:

ESTUDIO DEL FENOMENO BIOELECTRICO
HIPSARRITMICO EN RELACION CON LA
EDAD.

Fecha de presentación: 9 de Mayo de 1.974

Tribunal:

Presidente: Profesor Casas Sanchez .

Vocales: Profesor Gallego Fernandez

Profesor Diaz Rubio

Profesor Fernandez Cruz

Secretario: Profesor López Arias

Calificación: SOBRESALIENTE.

X-53-185791-2

BIBLIOTECA UCM



5309150500

P. 466. 978

DE 616.834-073.97_{3, 2}

NOM

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

ESTUDIO DEL FENOMENO BIOELECTRICO HIPSAETRIMICO EN RELACION CON
LA EDAD.

TESIS DOCTORAL

POR

MANUEL NOMBELA GOMEZ



DIRIGIDA POR EL PROFESOR DR. DON JOSE CASAS SANCHEZ

INDICE

INTRODUCCION	Pag. 5
RECONOCIMIENTO	9
BREVE HISTORIA Y DESCRIPCION DEL SINDROME	11
MATERIAL Y METODOS	47
Material	48
Método de registro de E.E.G.	79
Método de estudio del factor edad :	+
Consideraciones estadísticas	110
Distribución WEIBULL	117
Ajustes	120
RESULTADOS	134
DISCUSION	142
CONCLUSIONES	164
RESUMEN	167
BIBLIOGRAFIA	170

RECONOCIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a todos los profesores que han participado en mi formación y sobre todo a mi padre, que -- fué mi primer profesor y supo despertar en mi el gusto por -- aprender.

A todos los componentes de la Cátedra del profesor Casas Sánchez que me enseñaron a aprender Medicina.

Al Dr. Rabano Navas que me enseñó Neurología.

Al Dr. Sacristán Hernández de Tejada, mi maestro y amigo, a quien debo mis conocimientos de E.E.G. y el ánimo para proseguir mi tesis.

Al profesor Jimenez Collado, Catedrático de Anatomía de -- la Facultad de Medicina de Murcia, con el que tengo el honor -- de colaborar, por la bibliografía que me ha proporcionado.

Por último, agradezco a mi hermano Luis Felipe, Diplomado en Estadísticas y profesor de Cálculo de Probabilidades II en la Escuela de Estadística, la corrección de mi trabajo estadístico.

BREVE HISTORIA Y DESCRIPCION DEL SINDROME

Se da el nombre de hipsarritmia al registro electroencefalográfico obtenido en los enfermos de un cierto síndrome neurológico, que clínicamente se caracteriza por:

- A) Crisis mioclónicas de gran frecuencia y breve duración.
- B) Retraso psicomotor ó detención del mismo.
- C) Aparece siempre en niños, con mayor probabilidad en la primera infancia.

Como su nombre indica, se caracteriza por la presencia de una actividad practicamente constante de ondas lentas mono y polimorfias irregulares de gran voltaje con una absoluta -- anarquía, entremezcladas con ondas agudas tambien de alto voltaje y presentación igualmente anárquica en relación con las anteriores. Ausencia de todo ritmo de fondo diferenciable. - Falta de toda reactividad.

Por el alto voltaje del trazado, Gibbs les dió el nombre de "hipsarritmia" en 1.952 (27) -de Hipsos = alto, y Gastaut y col. el de Disritmia Mayor en 1.953 (28). En 1.951 Hess las llamó "Gemische Krämpfe Potentiale" (29).

La primera publicación referente a este síndrome aparece en 1.841, en una carta publicada en "The Lancet" por W.J. WEST de TUNBRIDGE, con el título "On a peculiar form of infant convulsions".

En ella, el citado doctor, pedía ayuda para tratar una -

cierta manifestación epiléptica acompañada de regresión psicomotora que había aparecido bruscamente en un hijo suyo de cuatro meses, que previamente estaba totalmente sano, y con el cual había utilizado todo tipo de terapéuticas conocidas hasta la fecha, sin resultado alguno.

Esta afección no está descrita y ni siquiera mencionada en el tratado de epilepsia infantil más moderno de la época, que era el publicado por TAXIL en 1.602 (H).

En el resto de Europa se empieza a hablar del síndrome en 1.851, en que aparece la primera publicación alemana por WILLSHIRE (H) y bastante más tarde en 1.883 aparece la primera publicación francesa por FERE (H). En Suiza las dos primeras observaciones fueron publicadas por HERPIN en 1.868 (H).

WOHLER (H), un siglo después de conocerse la enfermedad, (1.941) hizo una revisión de los casos conocidos y publicados en la Literatura Universal y observa que hasta entonces solamente se conocen sesenta y ocho, a pesar de que ya han intervenido en ellos los grandes pediatras alemanes (IBRAHIN, MORO, HAMBURGER y otros) y prácticamente todos estos casos han sido publicados en Inglaterra, Francia y Alemania.

Dentro de estos mismos países el interés ha aumentado desde que se descubrió el trazado electroencefalográfico típico del síndrome de WEST en 1.952, y la terapéutica eficaz por el A.C.T.H. por SOREL y DUSAUCY BAULOGE en 1.957 (30).

Así en una revisión hecha por GASTAUT y POIRIER (31) en el preámbulo del libro de las conclusiones de la Novena Reu-

nión Europea de Información Electroencefalográfica, celebrada en Marsella en 1.960, señalan que en la década 1.940-1.950 son veintisiete autores los que se han ocupado de la enfermedad, y en la década 1.950 a 1.960, son ciento veintisiete autores, entre los cuales están los más grandes neuropediatras de nuestra época (KELLAWAY, MILLICHAP, SOREL, GASTAUT, GIBBS, etc.).

Naturalmente, el concepto de la enfermedad en cuestión ha variado mucho desde que se conoce el trazado electroencefalográfico típico, que ha servido, al menos, para diferenciar lo que es síndrome de WEST, de otros síndromes, en los que también hay mioclonías y demencias, ó, al menos, detención del desarrollo psicomotor.

Después de la reunión de Marsella de 1.960, tiende a considerarse a la afección más como un síndrome que como una enfermedad, ya que como veremos más adelante, el complejo sintomático puede aparecer por infinidad de causas.

Por esta razón se le ha dado también el nombre de "Encefalopatía Mioclónica Infantil con Hipsarritmia".

Las características de la encefalopatía en cuestión pueden ser descritas así -siguiendo a GASTAUT y col.- (32):

A) CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Es una alteración que aparece fundamentalmente en niños menores de 3 años, con una mayor elevación hacia los 6 meses.

Según estadísticas realizadas en Suiza, Francia, Alemania, Bélgica, Marruecos, etc., la tasa de aparición para la población total oscila entre 1/100.000 a 1/200.000.

GASTAUT y BOWER, trabajando en centros especializados - en neurología infantil, y sobre todo en epileptología, aseguran que para población menor de tres años y medio la tasa asciende de 1/6.000 a 1/12.000.

Parece ser que se da predominantemente en el sexo masculino, y así GASTAUT encuentra que entre 219 de sus enfermos hay 131 niños y 88 niñas.

BAMBERGER y MATTHES en 1.959, observan que de 176 enfermos, 113 son niños y 65 niñas.

No parece ser muy importante el factor étnico según se desprende de los datos estadísticos de los distintos países, ni el factor genético, según describen JANZ y MATTHES en Alemania.

El papel de la edad será juzgado más extensamente mas adelante, ya que es el objeto primordial de ésta tesis.

B) CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

a) Características Neurológicas

Lo más típico de la clínica son los espasmos clónicos - de muy breve duración, que han dado en llamar "Pequeño mal" - propulsivo", de topografía variable y que según GASTAUT y RO-

GER (33) son fundamentalmente de dos tipos:

FLEXORES (clónicos).

EXTENSORES (tónicos).

Los Flexores pueden, a su vez, abarcar distintas zonas musculares, y se dividen en cuatro tipos:

De toda la musculatura estriada (masive mioclonic - jerck de LENNOX) (34).

Del tronco y raíz de miembros.

Del cuello.

De las extremidades.

Suelen ser generalmente simétricos. Según los mismos -- autores el 94% de las veces son simétricos, en el 5,5% domina un lado y en 1-0,5% domina uno u otro alternativamente.

Los espasmos extensores son más monótonos, son propios de los niños más mayores y han sido llamados "Pequeño mal - retropulsivo".

La frecuencia suele ser muy variable, así como la intensidad, llegando a presentar a veces hasta sesenta salvas ó más en un día.

La cronología es también muy variable siendo generalmente diurnos, pero en algunos niños son más intensos por la noche.

Por la forma de presentación los espasmos se dividen en esporádicos y pseudoesporádicos.

Los esporádicos son los que tienen más tendencia a aparecer cuando el niño se va a dormir, ó bien al despertar, --siendo más raros durante el sueño. Esta forma se ve con más frecuencia en el comienzo de la enfermedad (GASTAUT) (35).

Los pseudoesporádicos son más frecuentes en el periodo de estado y consisten en crisis que se repiten con intervalos de 1 a 6-7 segundos, formando una salva que en ocasiones puede llegar hasta 140 crisis, como en un caso de NEWHAM (36) - publicado en 1.849.

No se encuentran claros factores favorecedores de la aparición de las crisis más que en casos aislados. MATTHES (37) dice que en sus casos las crisis son más frecuentes al despertar prácticamente en un 100% de los casos, mientras que GASTAUT no las encuentra más allá de en un 4%.

En ocasiones se ven aumentadas en el periodo post-prandial.

En algunas ocasiones los clonismos pueden aparecer por estimulación sensorial, como pueden ser movimientos de la cuna, contactos ligeros, cambios de postura y, más frecuentemente, ruidos violentos.

En general estas crisis suelen ir acompañadas de gran cantidad de fenómenos satélites y los más importantes son (35):

Breves series de clonismos rítmicos al final de la crisis.

Espasmos tónicos.

Síntomas oculares.

Un grito en la crisis.

Fenómenos vegetativos.

Cambio de comportamiento.

Los espasmos tónicos no son una manifestación indispensable de la enfermedad y se suelen observar en un 15% de los casos en la fase evolutiva (GASTAUT) (35). Suelen ser la secuela más frecuente.

GASTAUT y ROGER (33), que lo han estudiado electromiográficamente, los dividen en:

Espasmos tónicos axiales.

Espasmos tónicos axorrizomélicos.

Espasmos tónicos masivos.

Espasmos tónicos asimétricos y unilaterales.

Espasmos tónicos con expresión clónica terminal.

Los espasmos tónicos suelen tener más duración que los clónicos, llegando a más de un minuto.

En general suele haber una transición lenta desde el espasmo clónico al tónico, que suele acabar siendo la única manifestación de la enfermedad en las fases finales.

Es mucho más raro que se asocien otros tipos de crisis.

Desde el punto de vista exploratorio lo más llamativo - suele ser la hipotonía que no se acompaña de ningún otro signo, salvo en el caso de que haya existido una encefalopatía anterior al síndrome de WEST, y que generalmente suele tratarse de hemiplegias y hemiparesias.

Otro signo cardinal de este síndrome es la regresión psicomotora, generalmente profunda pero no armónica. Por otra parte su profundidad no parece estar en relación con la edad de aparición del síndrome, e incluso es posible que se de sin afectación psíquica. Esta forma, según DONGIER y CHARLES (38) no llega al 5%. Tampoco suele guardar relación con la duración de la enfermedad, siendo posible que la aparición de la deficiencia psicomotora preceda a la aparición de la hipso-rritmia. Tampoco suele guardar relación con la profundidad de las alteraciones bioeléctricas.

Los trastornos psíquicos más frecuentes son:

A) Indiferencia.

En el niño de pecho se manifiesta, generalmente, por pérdida de la sonrisa, falta de respuesta a los estímulos externos e inmovilidad.

En el niño que anda se suele manifestar por una pérdida discreta de reacciones ó bien la aparición de conductas estereotipadas y llanto fácil.

B) Defectos de adquisición ó pérdida de los que ya tenía.

En ocasiones aparecen respuestas invertidas a los estímulos ambientales.

b) Características electroencefalográficas.

El trazado electroencefalográfico lo podemos estudiar - en dos momentos:

Críticos

Intercríticos

Vigilia

Sueño

Trazado intercrítico en vigilia

Como señalabamos al principio, está constituido por una sucesión ininterrumpida de ondas lentas y puntas de gran voltaje (300-400 mmv.) combinadas de forma anárquica, que aparecen con distribución bilateral pero totalmente asincrónica, sin ritmo de fondo visible (HESS 1.951) (29).

Las puntas tienen una duración mayor de 80 ms., son, según GASTAUT (1.953) (28), elementos de la banda alfa de gran voltaje.

Este registro, en la hipserritmia típica, es sistemáticamente continuo y no está interrumpido por ningún otro ritmo más o menos normaloide ó de sincronizaciones que no sean

los brotes críticos.

Esta característica ha hecho pensar a GASTAUT y ROGER - (33) que la anarquía de la punta-onda lenta sería la expresión de una multifocalización cambiante.

Trazado intercrítico en el sueño

El sueño modifica intensamente el trazado bioeléctrico de estos niños según tres modalidades descritas por BATINI - (39):

I) Tendencia de las puntas a agruparse en brotes bilaterales y sincrónicos, que en ocasiones toman aspecto de complejos polipunta-onda, con intervalos en los que aparecen brotes de ondas lentas.

II) Fragmentación de la hipsarritmia con intervalos de trazado hipócnico más ó menos normal. Estos intervalos se hacen más largos y numerosos a medida que profundiza el sueño y puede llegar a desaparecer el trazado hipsarrítmico y quedar un trazado de sueño normal en la quinta fase del mismo.

III) Modificaciones eventuales de los ritmos de sueño - por aparición en ciertos intervalos de paroxismos de trazado hipsarrítmicoide, ó bien otras modificaciones, como pueden ser:

Aparición hemilateral de los husos Sigma de las fases 2 y 3 del sueño, como suele ocurrir en las atrofias hemisféricas comprobadas por Neuroencefalografía, ó también, que los -

brotes de polipuntas-onda bilaterales sean menos amplios sobre el hemisferio atrófico. En ocasiones sobre el trazado hípico pueden aparecer anormalidades focales, generalmente temporales, pero en realidad pueden aparecer sobre cualquier -- área.

Las estimulaciones sensoriales no suelen tener acción -- ninguna sobre la hipsarritmia, salvo en algunos casos como se ñalabamos anteriormente. Sin embargo, durante el sueño en los casos en los que la hipsarritmia desaparece por la acción de éste, la estimulación sensorial intensa que hace despertar al sujeto, instaure de nuevo la hipsarritmia.

Aparte de las hipsarritmias típicas, se pueden encontrar algunas variantes que se han dado en llamar hipsarritmias atípicas, y que GASTAUT y col. 1.964 (40) las han dividido en -- cinco tipos fundamentales:

- 1) Hipsarritmia discontinua.
- 2) Hipsarritmia lenta.
- 3) Hipsarritmia rápida.
- 4) Hipsarritmia asimétrica.
- 5) Hipsarritmia asociada a foco irritativo.

La hipsarritmia discontinua es aquella que, durante la -- vigilia, se fragmenta y deja paso a un trazado más ó menos normal para volver a reaparecer otra vez. Según el autor, no llega al 4% del total y puede observarse en el periodo de remisión del síndrome.

La hipsarritmia lenta es aquella que prácticamente carece de puntas, conservando todas las demás características de la misma. Suele ser un 5%.

La hipsarritmia rápida es aquella en la que predominan las puntas ó bien todo el trazado son puntas. Fueron observadas y descritas por VALLAT y LEPETIT (41). Constituyen aproximadamente el 9%.

La hipsarritmia asimétrica, como su nombre indica, es aquella que predomina sobre un hemisferio y suele estar asociada a una lesión atrófica (generalmente) preexistente a la aparición del síndrome hipsarrítmico. No se puede dar una regla fija sobre qué hemisferio es el que va a presentar predominio del trazado hipsarrítmico (si el sano ó el enfermo). En general esto depende del grado de lesión y del tiempo que haga que ésta está establecida. Cuando la lesión es muy vieja y muy extensa el trastorno hipsarrítmico suele predominar sobre el hemisferio sano. Cuando es reciente suele predominar sobre el hemisferio enfermo, sobre todo si no es muy extensa.

La hipsarritmia asociada a foco irritativo es aquella que tiene un refuerzo de puntas o de complejos punta-onda, sobre un área determinada. Suele darse este tipo, igual que la anterior cuando previamente a la aparición del síndrome hipsarrítmico existía un foco de irritación. Generalmente se encuentra en los casos de traumatismo obstétrico.

El trazado hipsarrítmico suele ser típico solamente en el 63% de los casos.(GASTAUT (40)).

Trazado Crítico.

El registro electroencefalográfico del momento crítico varía, dependiendo de que las crisis sean tónicas o clónicas. SAMSON DOLLFUS 1.958 (42).

Coincidiendo con las crisis clónicas pueden aparecer - tres tipos de modificaciones del trazado:

El trazado se desincroniza de forma generalizada (67%).

El trazado se hipersincroniza de forma generalizada (20%).

Esta modificación se dá sobre todo en las crisis que aparecen durante el sueño.

El trazado no se modifica (13%).

Coincidiendo con las crisis tónicas se describen también tres tipos de eventos:

Desincronización generalizada del trazado.

Hipersincronía lenta (10 c/s).

Hipersincronía rápida (20 c/s).

Estos dos últimos tipos semejan a los trazados de crisis Gran Mal y suelen tener al final una ó dos ondas lentas.

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS Y ANALITICAS

TOGA -1.964- (43) ha hecho estudios analíticos en 24 pacientes de síndrome de WEST antes de haber recibido ningún tratamiento, habiendo encontrado en ellos las siguientes modificaciones:

- 1) Alteraciones de los prótidos se observaron en los 24 casos en los que se estudiaron las proteínas del plasma. Fueron muy intensos en 12 casos, importantes en 7 y muy leves en 5.

Generalmente consistían en un aumento de las alfa 2 - y gamma globulinas que se encontraban aumentadas, con detrimento de las albúminas.

- 2) Modificaciones de glúcidos unidos a las alfa-2 y Beta proteínas, en 8 casos.

Estas modificaciones se consideran de naturaleza inflamatoria. Aunque GRABAR (44), con inmunoelectroforesis sobre gelosa, solo ha encontrado reacciones inflamatorias inespecíficas.

La velocidad de sedimentación suele estar acelerada en el 50% de los pacientes y suele encontrarse, asociada, una ligera leucocitosis.

Los estudios enzimáticos en plasma siempre se han encontrado todo lo más al límite de la normalidad.

No suelen observarse modificaciones en el líquido cefalorraquídeo.

Se han descrito en algunos casos trastornos del metabolismo de los aminoácidos, con eliminación aumentada por orina de un cierto aminoácido ó de sus metabolitos.

Cochrone encuentra un caso de alteración del metabolismo de la vitamina B-6, y se han descrito, en algunos casos, la existencia en plasma y en orina de aminoácidos anormales en estudios con cromatografía.

BOWER observa déficit de piridoxina en la mitad de sus casos y han sido bastantes los autores que han descrito hiposarritmias asociadas a Idiocía Fenil-Pirúvica. (9).

Los estudios hormonales no han podido demostrar alteraciones en la secreción de esteroides, así como tampoco alteraciones del test de THORN.

TOGA ha encontrado aumento del F.S.H. en niños con hiposarritmia, que en ocasiones ha llegado a 100 U.I., cuando a su edad no debe haber practicamente nada.

Son muy evidentes las alteraciones de electrolitos y generalmente suelen consistir en:

Hiponatremia con Hiponatruuria.

Hiperkaliemia con Hiperkaliuria.

Estas alteraciones se han interpretado como consecuencias del aumento de sodio intracelular por disminución del - potasio, lo cual parece ser que ocurre tanto como en el S.N.C. como en el músculo y puede ser demostrado por electrocardiografía.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

La más útil de todas las formas de radiodiagnóstico sue
le ser, en la hipsarritmia, la neumoencefalografía.

De esta forma se ha podido ver que en síndrome de WEST,
la alteración más corriente suele ser la atrofia, ya unilate
ral, ya bilateral, ya cortical, subcortical o global.

El índice de atrofias es muy variable según las estadís
ticas de los distintos autores, así:

HESS y ZELLWEGER (45) la encuentran en el 22% de sus ca
sos.

BERNARD y BANDEY (46) en el 45%.

VAZQUEZ y TURNER (47) en el 70%.

JANZ y MATTHES (48) la encuentran en el 50% de sus casos
siendo las anomalías de lo más vario: (Agenesia del cuerpo -
calloso, cavum verga, dilatación ventricular simétrica o asi
métrica, porencefalia).

PANGPGLIONE (49), encuentra atrofia en el 25% de sus -
casos.

AICARDI (50) en el 72%.

SALAMON (51) en el 57%.

TROJABORG y PLUM (52) dicen encontrarlo en el 100% de -

sus casos.

MILLICHAP (53) en 16 casos encuentra: 8 dilataciones ventriculares, 2 agenesias del cuerpo calloso y 4 calcificaciones (2 de causa desconocida, una esclerosis de BOURNEVILLE y un STURGE-WEBER).

Según estos datos se puede pensar que, aproximadamente, el 60% de los casos de hipsarritmia estan asociados a atrofas cerebrales más o menos visibles.

En algunos casos han sido descritas microcefalias y -- otras alteraciones.

SALAMON, COMBALBERT y FAURE (51) hicieron un estudio para relacionar la gravedad del síndrome, su tiempo de evolución, sus sacuelas, etc., con el grado de atrofia, y llegaron a la conclusión de que este no tiene relación ni con el tiempo de evolución, ni con la duración del tratamiento, ni con la cantidad ni calidad de los espasmos, ni con grado de déficit psicomotor.

La única relación encontrada ha sido con la existencia, previa ó no, de una lesión antes de aparecer la hipsarritmia. Así el mayor número de atrofas ha sido observado entre los niños con síndrome de WEST que habían tenido sufrimiento de parto.

ANATOMIA PATOLOGICA

Aunque son pocos e incompletamente estudiados los casos de necropsia efectuada a niños con Hipsarritmia, se puede - asegurar que las lesiones encontradas con mayor frecuencia - es la atrofia más o menos difusa o localizada; sobre todo en los niños que ya tenían patología previa a la presentación - de la Hipsarritmia.

En algunos otros casos, también secundarios, se puede - encontrar otro tipo de patología, como puede ser (RADERMECKER 1.964) (54):

Agiria, agenesia del cuerpo calloso, porencefalia, microcefalia, leucodistrofias, hidrocefalias.

En los casos primarios se pueden encontrar las siguientes patologías: (Clínicamente primarios)

Meningitis, meningoencefalitis, microhemorragias múltiples, estados edematosos ó estados marmóreos.

En muchos casos se encuentran patologías combinadas, y en algunos otros no se encuentra ninguna patología que nos explique la clínica.

Desde el punto de vista microscópico se pueden encontrar:

Reducción celular en la corteza cerebral y núcleos grises, con proliferación de la glia fibrosa, en ocasiones formando cicatrices que la unen a la meninge. Se pueden encontrar también microquistes.

En otras ocasiones se encuentran infiltraciones leucocitarias difusas y más frecuentemente perivenosas. Y según PEIFFER (55) en los casos de larga duración, extasis vasculares viejos y múltiples de pequeño tamaño.

También se han descrito alteraciones de la mielinización, más ó menos localizadas, más ó menos intensas.

RADERMECKER, TOGA y GAUZZI (54), después de haber analizado sus casos personales, así como los cuarenta hallados en la literatura, llegan a la conclusión de que no se puede decir que exista una lesión única ó típica de la Encefalopatía Mioclónica con Hipsarritmia, sino que se presenta más bien, como una reacción funcional del S.N.C. a no importa que enfermedad orgánica, y que incluso puede aparecer sobre un encéfalo enteramente sano.

FISIOPATOLOGIA

El aspecto eléctrico hipsarrítmico, dada la presencia - de tan gran cantidad de ondas lentas y agudas, en ausencia - de todo ritmo de fondo, ha hecho comparar este trazado, a muchos autores, con el trazado del Status Epilépticus, sobre todo con el del Petit Mal. A tal punto que, MARTIN (12), considera que los mismos mecanismos entran en juego en la aparición del fenómeno hipsarrítmico del niño de pecho que en la presentación del Status en los niños de más edad. Por esta razón - tiende a considerar a la Hipsarritmia dentro del grupo de las epilepsias generalizadas. MARTIN no explica que mecanismos son estos.

Se sostiene que el síndrome es originado fundamentalmente por fracaso cortical, dado que:

a) Porque el comienzo de la encefalopatía tiene su máxima frecuencia en torno a los 6 meses de edad postnatal, y este sería según ANDRE THOMAS (19), el momento en que la corteza empieza a tomar el mando sobre el resto de las estructuras del - S.N.C.

b) Los estados espongiosos, cuando se encuentran, afectan más a la corteza que a ningún otro estrato.

La sintomatología se explicaría de la siguiente manera:

La deterioración mental o la falta de adquisición tendrían las mismas causas que sería originadas por la desaferentación funcional de la corteza provocada por la situación de Status, como quedaría evidenciado por la falta de respuesta a los estímulos elementales (sonido, luz, estimulación táctil, etc.)

Los trastornos del tono serían originados por la libera-

ción de las estructuras extrapiramidales como consecuencia de la alteración de los circuitos córtico-subcorticales, provocada por la alteración eléctrica existente.

Las crisis motoras simétricas, que algunos llaman espasmos simetrotónicos y que ya sabemos por los estudios de GASTAUT y col., que no son ni siempre tónicos ni siempre iguales, han sido explicados por la puesta en juego de distintas estructuras, que quedarían libre de la acción inhibidora de la corteza como consecuencia de la alteración eléctrica.

GESELL (56) supone que las crisis son debidas a la liberación y puesta en funcionamiento de un centro arcaico extrapiramidal, ya que, según sus observaciones, existirían en el niño recién nacido unos movimientos reflejos semejantes a los espasmos del niño hipsarrítmico, que desaparecerían a los cuatro meses, y que él los ha llamado "Reflejos Simetrotónicos". Por tanto, según el mismo autor, estas crisis podrían representar una actividad arcaica autoentretenida.

Esta observación estaría apoyada por el hecho de que muchas de las crisis no se acompañan de modificación alguna del trazado bioeléctrico, o bien se acompañan de una desincronización que puede ser considerada como una reacción de despertar. Si esto es así no tendría por qué ser considerado como un fenómeno epiléptico.

La gran mayoría de los autores considera que, ya sea un fenómeno arcaico o no, el hecho de que sea paroxístico apoya la idea de origen epiléptico, ya que sería originada por la alteración momentánea y brutal de un grupo de neuronas.

Considerado como de origen epiléptico el problema es ahora encontrar que grupo de neuronas es el que al activarse puede originar estos espasmos:

LEDERER (57) cree que son descargas de origen palidal.

JANZ (48) cree que son descargas "Del sistema estático extrapiramidal".

MACCAGNANI y VIZZIOLI (59) creen que son de origen caudado.

GASTAUT y col. (60), basandose en las expresiones motriz vegetativa y electroencefalográfica de las mismas, consideran que la causa es la activación del sistema reticular del tronco cerebral inferior (sustancia reticular mesencéfalo-pontobulbar).

Según estos últimos autores, la activación de la sustancia reticular produciría espasmos tónicos ó clónicos según - que la musculatura que domine sea la gravitatoria ó la antigravitatoria.

Según ellos, este cambio en la dominancia se obtiene en el curso de la evolución del S.N.C. normal. Por esto, la forma de los espasmos varía en el curso de la evolución de la enfermedad.

Esta misma interpretación explicaría también los fenómenos vegetativos acompañantes, ya que los centros que rigen - estas reacciones se encuentran en la sustancia reticular troncoencefálica.

En cuanto a las modificaciones críticas del trazado hip-

sarrítmico, la causa de que no siempre fueran iguales sería la siguiente:

- a) Crisis con desincronización: La descarga de la sustancia reticular pondría en juego al - sistema activador ascendente.
Esta reacción sería la mas frecuente.
- b) Crisis sin modificación del trazado: Estas - se producirían en el caso en que la sustancia reticular se liberara de la acción inhibidora de la corteza, de forma transitoria.
- c) Crisis con aparición de brotes bilaterales y sincrónicos de puntas y polipuntas-onda: Aparecerían como consecuencia de una combinación de los dos mecanismos anteriormente expuestos.

La gran predominancia de las crisis en las que hay desincronización del trazado estaría justificada (LAUNAY y col.) - (61) porque tanto el mecanismo de liberación como el de activación actuarían, generalmente, a través de la sustancia reticular ascendente activadora. Esto justificaría, también, ese corto periodo, al menos aparente, de despertar postcrítico.

ETIOPATOGENIA

Desde el punto de vista del origen, se consideran dos - tipos de Hipsarritmia:

Hipsarritmia primaria: Aquella que debuta directamente como tal hipsarritmia, ó mejor, como tal encefalopatía hipsarritmica, desde su comienzo.

Hipsarritmia secundaria: Aquella que sucede a algún otro trastorno encefálico preexistente demostrable.

A pesar de estos dos distintos orígenes, el trazado bio-eléctrico y la clínica son prácticamente iguales en ambas, por lo cual ésta distinción se considera más como una cuestión semántica que como auténtico problema biológico, manteniéndose - en la actualidad que se trata de un mismo síndrome con los mis- mos orígenes para una o para otra forma.

Las teorías para explicar la aparición de este síndrome han sido múltiples; pero, en la actualidad, se puede considerar que solamente dos grupos de ellas pueden tener validez:

a) Teorías metabólicas.

b) Teorías inflamatorio-alérgicas.

Teorías metabólicas.

LOW (4),(5),(6),(7), comparando la clínica de la encefalopatía hipsarritmica con algunos casos de idiocía fenilpirú-

vica, llegó a la conclusión de que ambas eran muy semejantes y pensó que la causa de la encefalopatía hipsarrítmica podría ser un trastorno del metabolismo de la fenil-alanina ó de sus metabolitos, ó bien de cualquier otro aminoácido, sobre todo la glicina o la arginina (BAIRD - 1.957) (62).

Con este criterio intentó tratar a estos enfermos con dietas pobres en aminoácidos, sin llegar a ningún resultado favorable.

También, dice, es posible que se trate de alguna forma de hipoglucemia esencial ó cualquier otra forma de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. No obtiene resultados positivos con el test de sobrecarga de insulina ni con la sobrecarga de glucosa.

La misma teoría ha sido expuesta por DEKABAN (63).

BOWER y JEAUVONS (1.959 y 1.960) (9) (10) hablan de la posible existencia de deficiencias enzimáticas, ya que ellos encuentran déficit de piridoxina en algunos de sus casos de encefalopatía hipsarrítmica, que curan al administrarles vitamina B-6. Esto mismo les lleva a pensar que puedan existir déficit de transaminasas.

POIRIER (11) señala la posibilidad de que se trate de un retraso en la maduración del eje hipofiso-suprarrenal, que traería como consecuencia una desviación del metabolismo glucídico y electrolítico. Hechos que ya han sido señalados anteriormente.

Teorías inflamatorio-alérgicas:

La primera teoría de este tipo fué propuesta por GIBBS y GASTAUT (1),(2),(3), que sostenían un origen encefalítico para la encefalopatía hipsarrítmica.

Este punto de vista se vió apoyado por las primeras victorias de SOREL y DUSAUCY BAULOGÉ con el A.C.T.H. (30).

Después de haberse observado la existencia de formas secundarias de hipsarritmia a procesos no inflamatorios, la falta total de signos biológicos inflamatorios específicos y la falta de lesiones anatomopatológicas de tipo inflamatorio, - ha hecho proponer a GASTAUT y col. la teoría alérgica (1).

Los argumentos en los que se basan para proponer una tal teoría son:

- 1) Multiplicidad de etiologías que hacen suponer la intervención de un mecanismo común.
- 2) La existencia, en un tercio de los sujetos enfermos - y en un cuarto de sus familiares, de enfermedades alérgicas (eczemas, asma, etc.).
- 3) Autores italianos han señalado que en las formas secundarias se encuentra un periodo de latencia, entre la aparición de la lesión primaria y la aparición de la encefalopatía hipsarrítmica, de 5 meses.

Aparte de estos argumentos clínicos, GASTAUT y col. (12) se apoyan en los siguientes hechos:

Argumentos electroencefalográficos: Hay Disarritmia muy visible en ciertas manifestaciones alérgicas tales como el -
eczema atópico y el asma, que han sido descritos por HAKOEN
y HAMINGA, y RUSSELL Y LAST. También han sido encontrados en
el shock anafiláctico experimental por GOZZANO y COLOMBATI.
(64),(65),(58).

Argumentos biológicos: Los hechos anteriormente señala-
dos de aumento inespecífico de las gamma-globulinas así como
de las reacciones de Floculación, se han visto apoyados pos-
teriormente al encontrar REINSKOU anticuerpos precipitantes
frente a extractos de tejido cerebral humano en el suero de
cuatro niños afectados de espasmos en flexión.

Argumentos autopatológicos: La existencia en algunos
casos de estados espongioso puro sin lesiones inflamatorias
ni degenerativas propiamente dichas.

Según esta teoría alérgica, los hechos se desarrollarían
así:

Una lesión cerebral, aunque fuera mínima y latente, pro-
duciendo alteración celular y metabólica, daría lugar a que
ciertas proteínas celulares se desprendieran y dieran lugar a
antígenos de la serie alérgica. Formación de anticuerpos circulan-
tes.

La reacción antígeno-anticuerpo sobre las células cere-
brales, produciría reacciones de antígeno que auto-actua-
rían la enfermedad.

A pesar de tener estos hechos no hay suficientes pruebas
para poder mantener esta teoría en todos los casos.

TRATAMIENTO

De todos los tratamientos utilizados hasta la actualidad el único que ha dado resultados positivos ha sido el iniciado por SOREL y DUSAUCY BAULOGÉ en 1.957 a base de A.C.T.H. (30).

Los resultados parecen ser más intensos en los síndromes hipsarrítmicos criptogénicos ó primarios que en los secundarios.

También parece ser más activo cuanto más precoz se instaure el tratamiento, a tal punto, que en algunos casos primarios puede obtenerse la curación total del síndrome.

Lo más habitual es que el síndrome mejore deteniéndose - las crisis y el deterioro mental, pero no se suele producir la recuperación en el psiquismo perdido hasta mucho tiempo después de curar, en el caso de que se recupere (SOREL y col. 1.964) - (66).

También se ha intentado tratamiento intensivo con cortisona, habiéndose obtenido buenos resultados (BOWER y JEAVONS 1960) (67). No se ha obtenido prácticamente ningún resultado con la aldosterona (CASTAUT y col. -1.964-) (68).

Las crisis pueden ser tratadas con nitrazepán) (JEAVONS - 1.962) (69), con buenos resultados y actualmente parece ser - muy efectivo el RO - 54023, que aún está en periodo de experi-

mentación (SACRISTAN 1.972) (70).

Prescindimos de poner más detalles sobre el tratamiento, tales como pauta y dosis, por no considerarlo de nuestra incumbencia en esta tesis.

EVOLUCION DE LA HIPSARRITMIA

Es ya muy conocido que la encefalopatía mioclónica infantil hipsarrítmica puede evolucionar, desde el punto de vista eléctrico, en los siguientes sentidos (ROGER y col. 1.964) (71):

- a) Curación sin secuelas (en raras ocasiones, solamente cuando el tratamiento se ha instaurado muy precozmente y en niños que no padecían lesión previa).
- b) Evolución hacia disrritmia más ó menos intensa, difusa e inespecífica.
- c) Epilepsía focal, generalmente temporal, y sobre todo en niños que padecían lesiones previas.
- d) Epilepsía centroencefálica tipo "gran mal".
- e) Evolución hacia "pequeño mal variante".

La frecuente asociación del síndrome de WEST, con síndrome de LENNOX, hace considerar a BAUMAINOIR ROGER y GUEDISCHE (20) - que realmente se trataría de un mismo síndrome que se manifestaría eléctricamente en los momentos de máxima alteración como síndrome de WEST, y en los momentos de mínima alteración como síndrome de LENNOX.

Este fenómeno, según ellos, apoya el origen cortical del síndrome de WEST, ya que opinan que la punta-onda del trazado E.E.G. del síndrome de LENNOX es de origen cortical, por las siguientes razones:

1) LENNOX (21) obtuvo complejos "punta-onda" por estimulación directa del cíngulo.

2) MARCUS, en 1.968 (22), obtuvo complejos punta-onda, por estimulación directa del cortex aislado, siempre que mantuviera íntegras las vías comisurales.

Desde el punto de vista clínico, lo habitual es que este sín-

drome deje siempre señales de su paso tanto psíquicas, como neurológicas. De estas últimas, la más habitual es la epilepsia, y de las psicológicas, la más habitual es la deficiencia mental, - más ó menos intensa, e incluso la detención del desarrollo psíquico.

En el caso de evolución maligna hacia la detención del desarrollo psíquico y la complicación comicial, se han considerado las siguientes causas:

1) La acción constante de las perturbaciones existentes en el periodo de estado pueden bloquear el desarrollo de las articulaciones sinápticas cortico-subcorticales e intracorticales. Esto parece estar apoyado porque la terapia de los glucocorticoides no es capaz de hacer regresar el retraso psicomotor una vez instaurado.

2) La supresión de las aferencias sensoriales durante un periodo de tiempo puede perturbar la ordenación de las experiencias vividas y del aprendizaje.

3) Los aspectos electrográficos tardíos, por su ausencia de organización espacial, su aspecto bradirrítico monomorfo y su poca reactividad, sugieren la existencia de un sufrimiento lesional difuso del encéfalo que se podría considerar como la consecuencia de un edema histotóxico ó de una hipoxia

Es importante señalar que la encefalopatía hipsarrítmica infantil evoluciona, con ó sin tratamiento, hacia formas más benignas de epilepsia, siempre que el niño no fallezca, y en este caso, la causa suele ser una enfermedad intercurrente. JANZ y MATTHES - dan un 52% de mortalidad para los casos sin tratamiento en 1.951 (72).

Con tratamiento, la muerte, es un evento improbable, como han señalado Burnett y Gibs en 1.958 (73).

ETIOLOGIA

Aunque aun no se sabe como actuan los distintos factores, el síndrome hipsarrítmico se relaciona, en la literatura, con las mas diversas etiologias. Practicamente con todas las afecciones que pueden relacionarse directa o indirectamente con el S.N.C.

En muchos casos no se encuentra una causa unica, siendo - de varios tipos los factores que pueden haber intervenido, y - en un 60% no se encuentra ninguna causa.

GASTAUT y col. (1.964) (73) dividen los factores etiologicos en tres grupos:

Factores Prenatales.

" Natales.

" Postnatales.

De un total de 219 enfermos solo en 41 se observan factores desencadenantes demostrables y estos son:

Factores Prenatales

Mongolismo..... 2

Esclerosis tuberosa..... 4

Microcefalia..... 3

Fenilcetonuria..... 5

Factores Natales

Hemorragia meníngea controlada.....	9
Trauma obstétrico que deja secuelas.....	5

Factores Postnatales

Craniostenosis.....	3
Encefalitis postinfecciosa.....	2
Retardo mental aislado.....	5
Trastorno extrapiramidal.....	7
Hemiplegias consecutivas a síndrome HH.....	17
Hematoma subdural.....	2

JANZ y cols. (115) concede gran importancia a los factores prenatales, unos conocidos y otros no, de forma, que ellos creen que, en muchos de sus casos, se podía prever que el niño sufriría encefalopatía Hipsarrítmica, dada la clínica de embarazo de la madre.

Como señalábamos anteriormente, entre todos los autores - reunen, en la literatura, prácticamente todos los trastornos - que pueden afectar al S.N.C., como causas de la encefalopatía hipsarrítmica.

Prescindimos de poner todas las muestras de la literatura pero vamos a señalar la de MILLICHAP (1.962) que es, a nuestro juicio, la mas demostrativa (53):

Trauma obstetrico.....	9 casos.
Complicaciones embarazo.....	8 casos.
Trauma craneal.....	4 casos.
Diagenesias cerebrales.....	4 casos.
Prematuridad.....	3 casos.
Encefalitis.....	3 casos.
Reaccion vacunal.....	2 casos.
Encefalopatía Hipoglucémica.....	1 caso.
Sturge - Weber.....	1 caso.
Esclerosis de Bourneville.....	1 caso.
Fenilcetonuria.....	1 caso.
Carencia de B-6.....	1 caso.

Los 26 casos restantes hasta 61 no tienen una etiología - conocida. Es decir, que el 43% son criptogénicos.

MATERIAL Y METODOS

Material

Metodo de registro de E.E.G.

Metodo de estudio del factor edad:

Consideraciones estadísticas

Distribución WEIBULL

Ajuste

M A T E R I A L

Para reunir nuestro material hemos recogido todos los casos de encefalopatía hipsarrítmica existentes en los archivos de E.E.G. de la cátedra del profesor CASAS SANCHEZ, que hubieran sido vistos por mí, al menos, una vez en su evolución, en el periodo 1.968-1.970, y a estos hemos añadido los enfermos de encefalopatía hipsarrítmica vistos en mi consulta privada, durante el curso 1.970-71. Sumamos en total 25 enfermos comprendidos entre 0 y 3,5 años, a la edad de comienzo de su enfermedad.

Algunos fueron vistos por primera vez cuando ya contaban 6 años, manteniendo aún el registro hipsarrítmico y las crisis, prácticamente invariables.

A este respecto hemos de decir, que conocemos un caso de 12 años, que desde su infancia viene presentando trazado hipsarrítmico. Sus crisis ya no son Salaam típicas, sino unas crisis no filiables, muy variables.

No debe extrañar, que entre los 10.000 registros realizados por el doctor SACRISTAN hasta el momento en que yo estuve con él, sólo hayamos visto 18 hipsarritmias, ya que el servicio de E.E.G. de la cátedra del profesor CASAS, hoy unido al Servicio Central de Electroneurofisiología, no era centro especializado ni en epilepsia, ni mucho menos en electroencefalografía infantil, sino que se dedicaba a Patología General.

Por esta razón el número de niños vistos en este servicio fué el mínimo entre todas las edades registradas.

Esto justifica que viéramos niños con 6 años que aún permanecían con su trazado hipsarrítmico, pues de no ser así, probablemente hubieran sido enviados a un servicio de pediatría - en lugar de a uno de neurología.

En cuanto a los 7 casos vistos por mí, en algo menos de un año, entre un total de 1.017 enfermos, se puede justificar en parte, porque fuí el último especialista que llegó a la zona - murciana, y salvo dos casos, que fuí el primero en ver y diagnosticar, los demás ya habían sido llevados por otras consultas.

Los parámetros seguidos para considerar que un niño padece encefalopatía mioclónica con hipsarritmia han sido los descritos y aceptados en el Congreso de Marsella de 1.960. Es decir:

- Trazado E.E.G. constituido por:
 - Falta de ritmicidad constante.
 - Falta de reacción del trazado a todo estímulo sensorial.
 - Presencia constante de elementos lentos y agudos de gran voltaje de distribución anárquica.
- Retraso mental (psicomotor).
- Crisis epilépticas de los tipos anteriormente señalados.

ENFERMO: Rosa M.L.M. - 1 año y 9 meses - Hembra
=====

A los 6 meses empezó con crisis consistentes en flexión brusca de la cabeza y brazos y extensión de miembros inferiores, que aumentan al quedarse dormida.

Le duran escasos minutos y no creen que pierda la conciencia durante ellas. Casi siempre aparecen varias crisis seguidas durante cerca de una hora y estos episodios se repiten varias veces al día.

No anda ni habla aún. Sólo echa pasos cogida de la mano.

ANTECEDENTES =====

Parto rápido. Nació con la cara amoratada que le duró media hora.

No otros antecedentes.

2º hijo de 2.

ENFERMO: A.R.R. - 1 años y medio - Varón

=====

Consulta por nerviosismo e intranquilidad.

A los 17 meses, coincidiendo con fiebre alta, presenta brusca pérdida de tono muscular y conciencia que le dura unos segundos.

Desde entonces le viene ocurriendo lo mismo sin fiebre, con frecuencia variable, generalmente 2 ó 3 por semana.

Desde este primer accidente el niño se hizo intranquilo duerme mal y presenta con frecuencia crisis clónicas consistentes en breves sacudidas de miembros superiores y en ocasiones sólo del derecho. Aparecen y desaparecen bruscamente.

ANTECEDENTES.

=====

A los cuatro meses de embarazo, la madre, se cayó hacia adelante. Nació de parto rápido que duró media hora. No cianosis. Su desarrollo psicomotor ha sido retrasado. Se sentó en la cama a los 14 meses y en estas fechas empezaba a echar los primeros pasos. Tiene más habilidad en miembro superior izquierdo.

2º hijo de 2.

Tío zurdo.

ENFERMO: E.V.M. - 6 meses - Hembra
=====

A los cuatro meses comenzó con crisis consistentes en:

Desviación de la mirada y la cabeza a la izquierda seguida de fase tónica en miembro superior izquierdo. Dura como medio minuto. Ocurre varias veces al día.

Tiene muy torpe el miembro superior izquierdo. No sujeta aún la cabeza. No se sienta.

Desde hace 20 días está nerviosa e intranquila y presenta "sobresaltos" frecuentes, de muy breve duración, en los que "encoge los brazos" y se echa hacia adelante.

ANTECEDENTES =====

Nació con cianosis intensa y apnea. Hubo que hacerle respiración artificial y aplicarle oxígeno. Tuvo una intensa ictericia durante varios días, confirmándose una incompetencia de R.H.

2º hijo de 2.

ENFERMO: C.M. de G. - 11 meses - Varón

=====

A los seis meses comenzó con crisis consistentes en: Contracción del facial izquierdo y chupeteo con desviación - de ojos y cabeza a la derecha. Duraba unos segundos. Tenía - hasta diez al día.

A los 7 meses comenzó con otras crisis consistentes en: Palidez y movimientos de miembros superiores de breve duración.

La madre cree que, de siempre, mueve mejor el miembro - superior izquierdo.

Hace un mes han empezado a tratarle y las crisis han ido disminuyendo. Hoy no ha tenido. No saben lo que toma.

ANTECEDENTES

=====

Hijo único. Parto rápido de 20 minutos de duración. Peseó 4 kilogramos. No nació cianótico y lloró enseguida.

Abuelos maternos primos-hermanos.

Niño retrasado en la dentición, que se mantiene mal en - la cama sentado. Se ríe y llora poco.

ENFERMO: L.B. de A. - 3 años - Varón
=====

A los 28 meses tuvo un episodio con fiebre alta y rigidez de nuca que le duró 24 horas, después del cual empezó con crisis. Al principio diurnas y después nocturnas.

Son crisis tónicas generalizadas que le duran de 1 a 2 minutos y se acompañan de expulsión de espuma por la boca y relajación de esfínteres.

Frecuencia variable, aunque suelen ser varias a la semana.

Un mes más tarde comienza a tener otras crisis consistentes en flexión brusca de la cabeza y miembros superiores y en ocasiones también de los miembros inferiores, cayéndose al suelo. Duran breves segundos. Son varias al día y aumentan al quedarse dormido.

ANTECEDENTES
=====

Primeros pasos al año. Actualmente está algo retrasado, con reacciones pobres a los estímulos de su medio.

Es el 3º de 3 hijos.

ENFERMO: R.A.A. - 1 año y 2 meses - Varón

=====

A los 3 días del nacimiento fiebre alta sin otros síntomas acompañantes. Desde entonces crisis consistentes en flexión ó extensión de miembros superiores y/o inferiores.

Le aparecen varias al día, tanto por la noche como por el día.

Está siempre nervioso é intranquilo. No mantiene aún el tronco. No se sienta en la cama. No dice ninguna palabra.

Aspecto externo oligofrénico con occipital en hachazo. - Gran retraso psicomotor.

No hay antecedentes.

1º hijo de matrimonio joven.

ENFERMO: E. de la C.D. - 2 años - Varón
=====

No anda aún. Apenas habla. Se mantiene en pie con dificultad.

A los 3 meses crisis consistentes en:

Caía al suelo con hipotonía generalizada de muy breve - duración y, creen los padres, que con pérdida de conciencia.

Gran frecuencia crítica. Está siempre como nervioso e - intranquilo.

Viene a consulta porque ha tomado todo tipo de antiepi- lépticos sin resultado y porque, a su edad, está practica~~m~~en te indiferente a las caricias de sus padres. Gran hipotonía.

ANTECEDENTES
=====

Abuelo paterno con crisis epilépticas.

2º hijo de 2.

ENFERMO: A.J.E. - 4 años y 6 meses - Varón
=====

Unos días antes de cumplir 2 años empieza con crisis:
Bruscamente, sacudidas de brazos cayendo al suelo con incons_g
ciencia. Muy breve duración. Se levantaba espontáneamente.

En dos ocasiones crisis tónicas generalizadas.

Ha sido tratado con todo tipo de antiepilepticos sin re
sultado.

ANTECEDENTES
=====

Retraso en el lenguaje. Empezaba a hablar por aquellas
fechas y aún está casi igual. Anda con mucha inseguridad.

No otro antecedente.

4º hijo de 5.

ENFERMO: M.G.G.S. - 1 año y 2 meses - Hembra
=====

A los dos días de edad crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, apareciendo hasta 20 en un día. Así estuvo una semana. No le volvieron a repetir hasta los 7 meses, en que, coincidiendo con una vacuna polio, tiene un episodio de vómitos, y dos días después, presenta otitis y crisis generalizadas. Es diagnosticada de encefalitis postvacunal más otitis.

Pocos días después comenzó con crisis atónicas que eran precedidas de una sacudida en miembros superiores y cabeza, de muy breve duración.

ANTECEDENTES =====

Nació con sufrimiento de parto y muy anóxica y cianótica. Tardando varios minutos en llorar. Impétigo.

Actualmente ha sido diagnosticada de parálisis cerebral infantil.

Su aspecto es de oligofrenia profunda.

ENFERMO: J.G.P. - 2 años y 8 meses - Varón
=====

A los 28 meses de edad, a raíz de haber padecido el sarampión, 7 días después, episodio febril, que se acompaña de la aparición de crisis de breve duración, en las que el niño se pone rígido, con miembros en extensión. Se sucedían una a otra por espacio de algo más de una hora, y estos episodios se presentaban de 2-3 veces al día.

Fué tratado, no saben con qué, y al cabo de unos días - le desapareció la fiebre y permanecieron las crisis de la -- misma forma, pero de menor frecuencia y duración.

Aumenta cuando tiene fiebre.

Desde entonces, el niño no se mueve espontáneamente y - tiene gran astenia e hipotonía.

Muy intranquilo y grita ó llora, sin saber por qué, con mucha frecuencia.

ANTECEDENTES =====

Primeros pasos a los nueve meses, así como las palabras.

No otros antecedentes.

2º hijo de 2.

ENFERMO: F.C.S.S. - 8 años y 3 meses - Varón
=====

A los dos meses y medio crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, que duran varios minutos y le daban varias al día.

Poco después (unos 20 días) comenzó con otras crisis consistentes en flexión brusca de la cabeza (1-2 al día) y es diagnosticado de hipsarrítmia.

A los seis meses presentó paludismo. A los seis años -- diagnosticado de sífilis.

Viene diagnosticado de encefalopatía connatal. Gran hipotrofia y dificultad de movimiento. Las crisis continúan -- igual.

ANTECEDENTES =====

Anoxia de parto con cianosis y apnea; durante una hora hubo que ponerle oxígeno.

2º hijo de 2.

ENFERMO: A.M.M.B. - 6 meses - Varón

=====

A los cuatro meses le diagnostican de encefalopatía infantil por presentar gran espasticidad de miembros inferiores.

Se le practica un E.E.G. que presenta:

"Trastorno Electrográfico cerebral difuso e inespecífico caracterizado por una actividad bioeléctrica irregular y deficientemente sincronizada" -Se le prescribe un medio luminal cada 24 horas.

Dos meses más tarde comienza, bruscamente, con sacudidas clónicas de cabeza y los cuatro miembros de muy breve duración y no se acompañan de pérdida de conciencia.

Tuvo dos el primer día. Se repiten tres días más tarde, y desde entonces las tiene prácticamente todos los días.

En el momento actual tiene varias crisis al día.

Gran hiperreflexia.

ANTECEDENTES

=====

Frecuentes catarros desde su nacimiento. Es el cuarto - hijo de padres no consanguíneos. Nacido a los 8 meses de embarazo con cianosis y sufrimiento de parto. Estuvo dos días y medio en la incubadora y hubo que aplicarle oxígeno en varias ocasiones. Hasta los quince días no empezó a llorar.

ENFERMO: E.H.M. - 6 años - Hembra
=====

No habla ni anda aún.

A los 7 meses empezó con crisis consistentes en flexión de cabeza y extensión de miembros superiores de breve duración, que se repetían con gran frecuencia (6-8 seguidas).

Ahora son los mismos pero de mayor duración. Le duran siempre segundos. Se presentan por salvas y éstas se presentan varias veces al día.

Nunca otro tipo de crisis.

Gran retraso psicomotor. Nerviosa e irritable. Intranquila.

ANTECEDENTES =====

No hay antecedentes.

2º hijo de un matrimonio no consanguíneo con dos hijos.

Abuela materna cefaleica.

ENFERMO: Ep.D.P. - 4 años - Varón

=====

A los 18 meses empezó con crisis. Al principio con fiebre; después sin ella. Siempre dormido de madrugada.

Las crisis consistían en fase tónica intensa, espuma en boca y después sacudidas clónicas de miembros.

Le duran aproximadamente cinco minutos.

Dos meses más tarde empieza a presentar brascas sacudidas clónicas de miembros superiores ("Espantos") de breve duración, de aparición espontánea pero varias al día.

Presenta intenso retraso y parece que tiene dos años.

Muy nervioso e intranquilo, rompe todo lo que encuentra a su lado.

ANTECEDENTES

=====

Embarazo con vómitos y albuminuria. Nació con peso muy reducido. Se desarrolló con retraso. Primeros pasos a los 18 meses. Primeras palabras a los 3 años.

Madre con crisis epilépticas desde los 9 a 16 años.

Es el 3º de 3 hijos.

ENFERMO: J.G.R. - 9 meses - Varón

=====

Hace 3 meses presentó una clínica neurológica confusa y fué ingresado en el Hospital del Rey por sospecha de meningitis que no se confirmó.

Hace dos meses notan que desvía ~~el~~ ojo izquierdo hacia adentro en algunos momentos. Hace unos días comienza con crisis consistentes en desviación de ambos ojos hacia arriba seguido de fase tónica de miembros superiores en extensión y - miembros inferiores en flexión que dura unos segundos. Frecuencia 1 ó 2 al día.

Gran hipotonía, aún no se mantiene sentado y el cuello lo mantiene con dificultad. RX de cráneo normal.

ANTECEDENTES

=====

Nació de parto con ventosa y anoxia.

Hubo que aplicarle oxígeno durante unos minutos.

Después se desarrolló bien, aunque con discreto retraso psicomotor.

ENFERMO: A.G.F. - 29 meses - Hembra

=====

A los 3 meses de edad, empezó con crisis. Solamente la primera fué tónica generalizada y le duró unos 10 minutos, las siguientes, ya le duraban mucho menos y se acompañaban - de sacudidas clónicas de los cuatro miembros.

Aparecían a cualquier hora del día y eran varias al día.

Ultimamente son sacudidas clónicas de miembros superiores y cabeza que le duran unos segundos.

Otras veces, desencadenadas por ruidos, breves sacudidas clónicas de brazos.

Ha sido tratada ya con ACTH y no mejora.

ANTECEDENTES

=====

A los 8 meses de embarazo, la madre, presentó un cólico nefrítico que fué confundido con el parto, y le pusieron oxitocina inyectable, teniendo un parto rápido.

Nació con 5 vueltas de cordón e intensa cianosis. Hubo que ponerle oxígeno y tardó 5 minutos en reanimarse.

Después ha evolucionado torpemente. Siempre muy delicada. Intenso retraso psicomotor. Aún no fija la mirada (No ve?).

ENFERMO: D.M.F.C. - 1 año - Hembra
=====

Al mes y medio de nacer comenzó con espasmos de SALAAM (Contracciones clónicas de cabeza y los 4 miembros) que aparecían en salvas y que fueron interpretados por la madre como meteorismo abdominal, mejorando según ella, con el tratamiento habitual.

Ya a los dos días de nacer había presentado el mismo tipo de crisis pero se le pasaron en dos ó tres días y no le dieron importancia.

En esta última ocasión las crisis comenzaron con un episodio brusco de fiebre de 39,5-40°C., que duró 3-4 días, sin rigidez de nuca. Fué diagnosticada de vegetaciones y como los espasmos no mejoraron con tratamiento médico, decidieron intervenirla de adenoidectomía. Como la niña no mejoró fué llevada al neurólogo, el cual diagnostica epilepsia y la trata con:

ZARONTIN (2)

MIBLOGEN (3)

MISOLINE (2)

Dos meses después se le practica un E.E.G., siendo diagnosticada de hiperritmia.

ANTECEDENTES
=====

No se encuentra nada reseñable a excepción de que, de siempre, ha tenido gran hipotonía. Intenso retraso psicomotor.

ENFERMO: A.C.R. - 9 meses - Hembra

=====

Niña mongólica que nació bien y hace unos 20 días, bruscamente, comenzó con espasmos en flexión de miembros superiores y a veces inferiores, después de haber presentado crisis tónicas generalizadas con intervalos de una hora.

Los clonismos son muy frecuentes y la niña se ha hecho más torpe y flácida. Ahora apenas se mueve; sólo de vez en cuando mueve los ojos.

De siempre retraso psicomotor. No mantenía la cabeza - aún. Sólo movía los brazos estando tumbada.

Aún no ha tomado ninguna medicación. ^

ANTECEDENTES

=====

Hija de padres mayores, 47 y 43 años respectivamente, - es la 6ª hija de 6.

ENFERMO: R.V.C. - 3 años - Varón

=====

A los 31 meses comenzó con crisis consistentes en hipertonia generalizada con cianosis, estando con infección amigdalofaríngea y fiebre de 39-40°.

Tuvo dos crisis en un día. Las crisis duraban poco, pero después quedaba extremadamente cansado durante varias horas. Le inyectaban barbitúricos. En parte lo atribuyeron a esto.

A los pocos días (4-6) comenzó con otras crisis de muy breve duración, de tipo atónico generalizado, de las que se recupera espontáneamente. No creen que pierda la conciencia.

A partir de entonces se mueve peor y con inseguridad. - Generalmente poca tendencia a moverse. No quiere jugar, parece que tuviera miedo a los juguetes y llora con facilidad. - Duerme mal. Dice pocas palabras y mal. Creen que de muchas - no sabe lo que significan.

Generalmente 1-2 crisis al día. Últimamente han aumentado. Toma:

BOGIL (1)

PIERUMIL (2)

sin variación.

ANTECEDENTES

=====

Nacido de embarazo a término, es el 4º hijo de 5. Nació normal y se ha desarrollado bien hasta que empezó con la clínica descrita.

ENFERMO: J.C.G.M. - 3 años - Varón
=====

Al año de edad crisis gran mal con movimientos tónico-clónicos de las cuatro extremidades. No expulsión de espuma. De breve duración. Sólo tuvo una.

A los 14 meses le repitió otra vez con las mismas características. Unos días más tarde, comenzó con crisis clónicas que son como una sacudida y que no siempre son iguales. Unas veces son los cuatro miembros y otras, sólo de dos ó de uno, generalmente los superiores. No pierde la conciencia.

Actualmente presenta los dos tipos de crisis. Pero ni - siquiera las crisis gran mal son siempre iguales, unas veces bilaterales y otras homolaterales, y en las bilaterales siempre predomina sobre un lado. Después de las crisis queda hemiparético del lado más afectado y se recupera poco a poco - en tiempo variable que no excede de una hora. La pérdida de conciencia es también variable en profundidad. Nunca expulsión de espuma ni relajación de esfínteres.

Toma:

MISOLINE (2)
VALIUM 10 (2)
LUMINAL (1/2)

Con esta medicación mejoran las crisis pero está todo - el día obnubilado. Actualmente presenta intenso retraso psicomotor y en la consulta está indiferente a todo.

.....

..... ANTECEDENTES
=====

Nacido de embarazo a término y parto normal, se desarrolló bien hasta los 20 meses, a excepción de que era algo más retrasado que sus hermanos.

2º hijo de 3.

ENFERMO: M.S.G. - 2 años - Hembra
=====

A los trece meses comenzó con crisis consistentes en sacudidas clónicas de los cuatro miembros y la cabeza, de breve duración, en las que se encoge y que repite durante un rato.

Al principio de poca frecuencia (1-2 veces al día). Algunos días no tenía ninguna.

Se han ido haciendo más frecuentes y en la actualidad, a veces, tiene unas crisis en las que se pone rígida y cianótica, perdiendo la conciencia.

Come poco y llora con frecuencia. Mantiene mal la cabeza. No habla. No conoce a sus familiares.

Toma:

REDUTONA (1/2 X 3)

PLENUMIL (3)

RX cráneo simple normal.

ANTECEDENTES
=====

Nacida de embarazo a término y parto muy rápido con cianosis.

5º hijo de 5.

ENFERMO: J.J.P.P. - 3 años - Varón
=====

Pocos días después de los 2 años y medio bruscamente, - comenzó a tener crisis tipo gran mal de breve duración que - se precedían de desviación de la cabeza y los ojos hacia un lado. No siempre el mismo.

Después de las crisis quedaba como atontado y con frecuencia se dormía. Le han tratado con varios medicamentos pero no mejora.

Tiene dos años y diez meses cuando va a nuestro servicio por primera vez. No sabe lo que está tomando. Lleva unos días sin tomar medicación y unos minutos antes de entrar tiene -- una de las crisis.

Le practicamos un E.E.G. y presenta un trastorno difuso y severo compuesto por una actividad casi constante de 50 microvoltios y 3-4 c/s de frecuencia interrumpida por brotes - bilaterales de ondas lentas de gran voltaje de aspecto irregular. No le concedemos gran valor significativo, por haber tenido una crisis hace poco tiempo. El niño está obnubilado y somnoliento.

Su médico le prescribe:

SINERGINA (1/2 X 3)

BONIFEN (2)

con esta medicación está sin crisis dos meses.

Al aparecerle otra crisis más la madre le lleva a otro

.....

médico que le pone:

REDUTONA (1/2)

PLENUMIL (2)

FENICAL B-6 (1/4 X 3)

A los 2 ó 3 días de cambiarle la medicación, bruscamente, entró en status con crisis tónicas subintrantes y en ocasiones clónicas y está así una mañana. Le sacan del mismo - con barbitúricos.

A los 8-10 días le traen a nuestro servicio para nuevo E.E.G. La madre cuenta que desde este accidente el niño está peor. No quiere jugar con sus hermanos, se ha hecho irritable y tiene como sobresaltos en los que se cae al suelo. Está -- triste y quieto.

ANTECEDENTES

=====

Nació de embarazo a término y parto rápido. Nació cianótico y tardó unos minutos en respirar.

Es el 1º hijo de 3.

RX - Neumoencefalografía simple de cráneo negativa.

ENFERMO: J.M.P. - 9 meses - Varón
=====

A los 8 meses acudió a la consulta de Pediatría porque desde los 3 meses comenzó con espasmos en flexión de la cabeza y cuatro miembros. Aparecían en salvas y desaparecían cuando cogían al niño en brazos y lo atribuyeron a hipo con gases abdominales.

Le pusieron tratamiento y no mejoró.

A los 4 meses ya fué reconocido por su médico de cabecera y le encontró retraso psicomotor. No ha empezado a mantener la cabeza hasta los 7 meses. No se mantiene sentado y no coge nada con las manos.

ANTECEDENTES =====

RX cráneo simple normal. RX tórax normal. Neumocencefalografía normal. Cromatografía de aminoácidos, orina y sangre normal.

Embarazo y parto normales. Pesó 4 Kgs. Periodo neonatal normal. No anoxia. No ictericia.

Dos parientes lejanos han presentado intenso retraso psicomotor. 1º hijo de matrimonio joven.

ENFERMO: T.H.G. - 2 años - Hembra

=====

Nacida de embarazo a término y parto normal. Se desarrolló bien hasta la edad de 14 meses en que se cayó al suelo - desde una silla golpeándose en la cabeza sin hacerse herida ni fractura de ningún género comprobado a R.X. simple de cráneo. Perdió la conciencia durante media hora y se recuperó - bien. Pasó 5 días intranquila y al 6º presentó una crisis -- gran mal con expulsión de espuma y relajación de esfínteres. A los 8 días otra igual y sucesivamente van aumentando hasta que a los 16 días desaparecieron éstas y comenzó con otras - consistentes en flexión brusca de cabeza y miembros superiores que llegan a aparecer hasta 60 veces al día.

Le tratan con varios productos que no recuerda, sin resultado y a los 26 días de empezar con los clonismos se le - practica un E.E.G. siendo diagnosticada de hipsarrítmia.

ANTECEDENTES

=====

No existen.

3º hijo de 3.

Padres no consanguíneos.

ENFERMO: C. de la F.S. - 1 año y 4 meses - Varón
=====

A los 6 meses comenzó con crisis consistentes en fase -
tónica y clonismos en miembros inferiores. Duración segundos.
Tenía una crisis cada 3-4 horas y posteriormente aumentaron
de frecuencia y aparecían cada 8-10 minutos.

A los 9 meses aparecieron otras crisis en las que se que-
da como ausente.

Poco después aparecieron tics de SALAAM típicos (a los
10 meses). Consistentes en clonismos en flexión de las cuatro
extremidades.

Actualmente presenta los tres tipos de crisis indistin-
tamente con mayor frecuencia los tics de SALAAM.

Tratamientos:

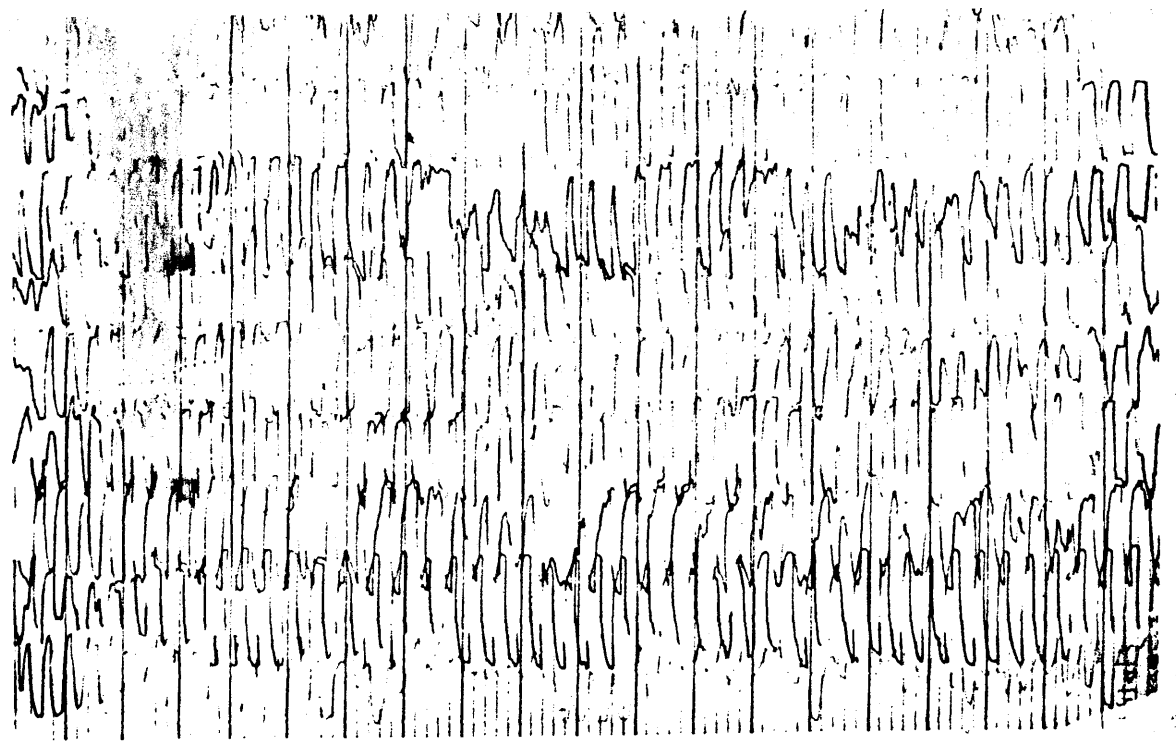
SINERGINA (1)
ZARONTIN (2)
COMITAL L (1)
EDEMEX (1)

sin suspender.

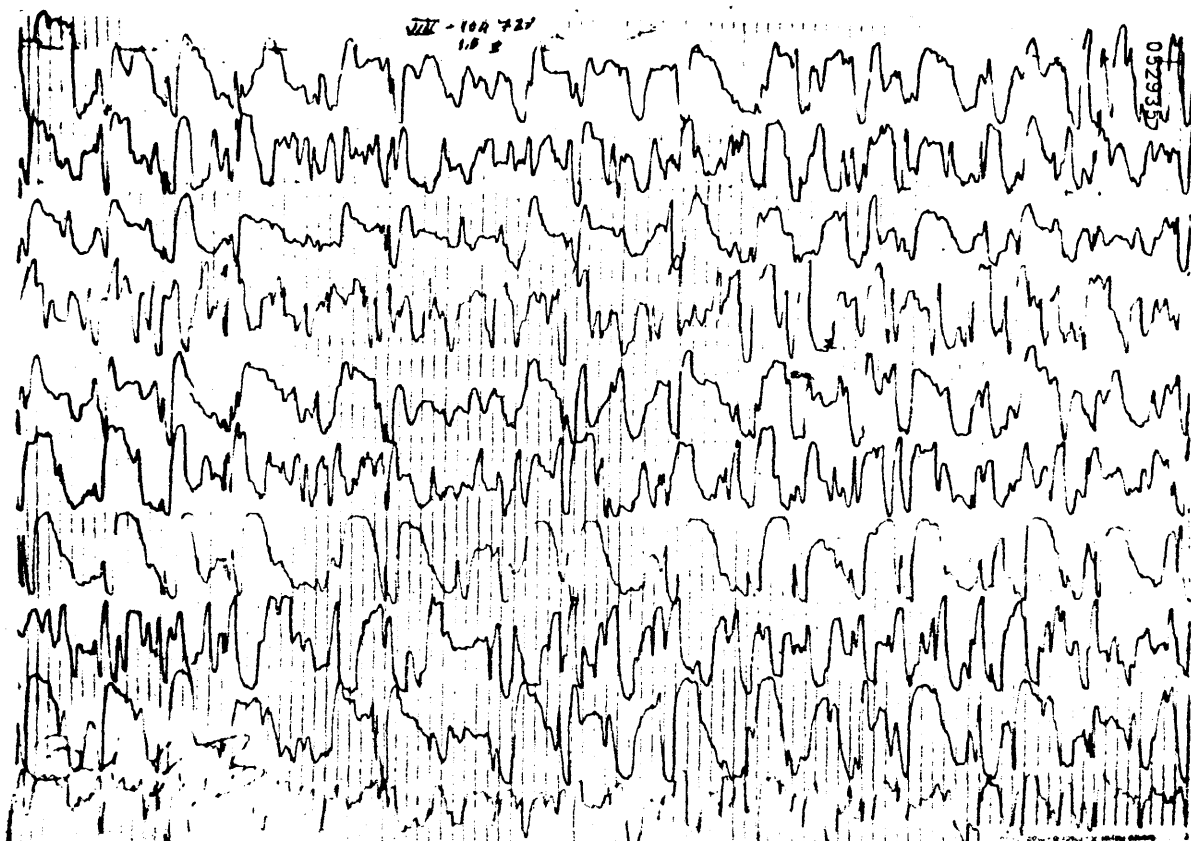
ANTECEDENTES
=====

RX simple normal. Neumoencefalografía.

Es el 2º hijo de una familia de padres no consanguíneos
con 3 hijos. Parto normal. Desarrollo normal hasta que comen-
zó con las crisis.



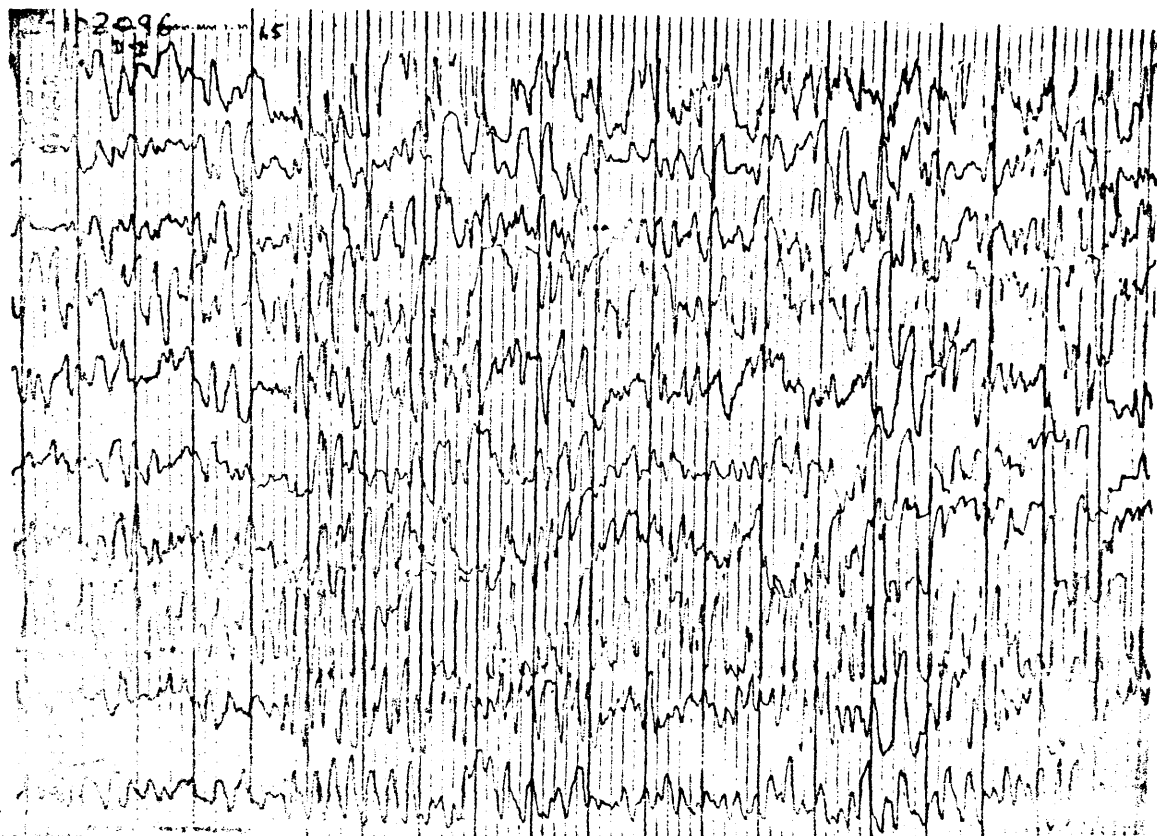
2





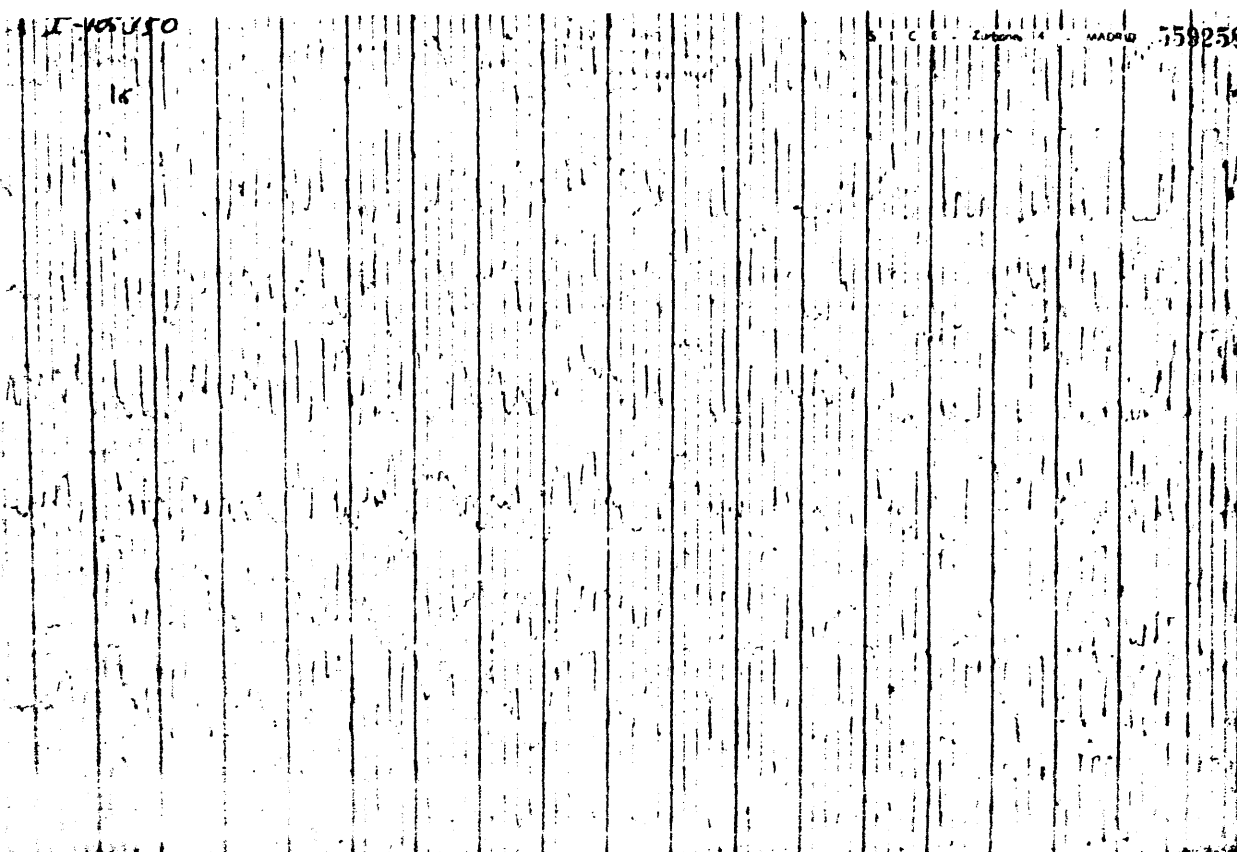
4

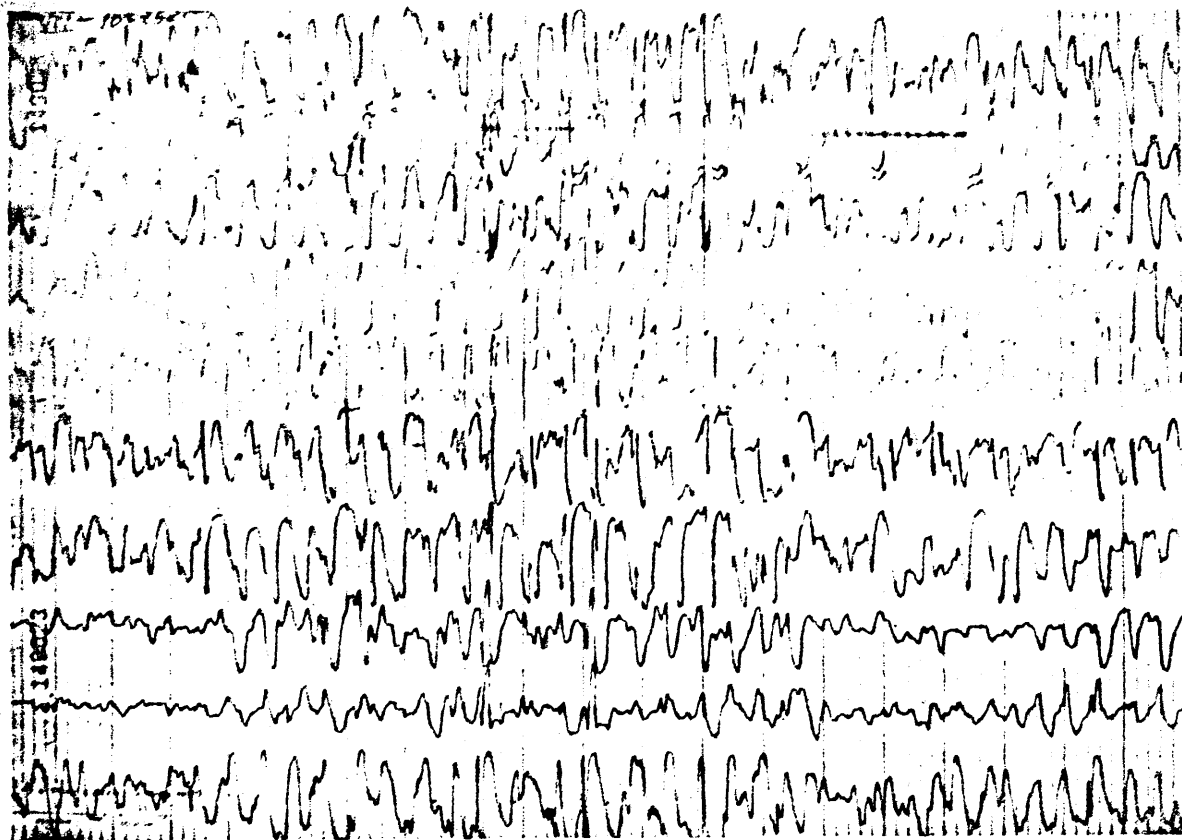
4



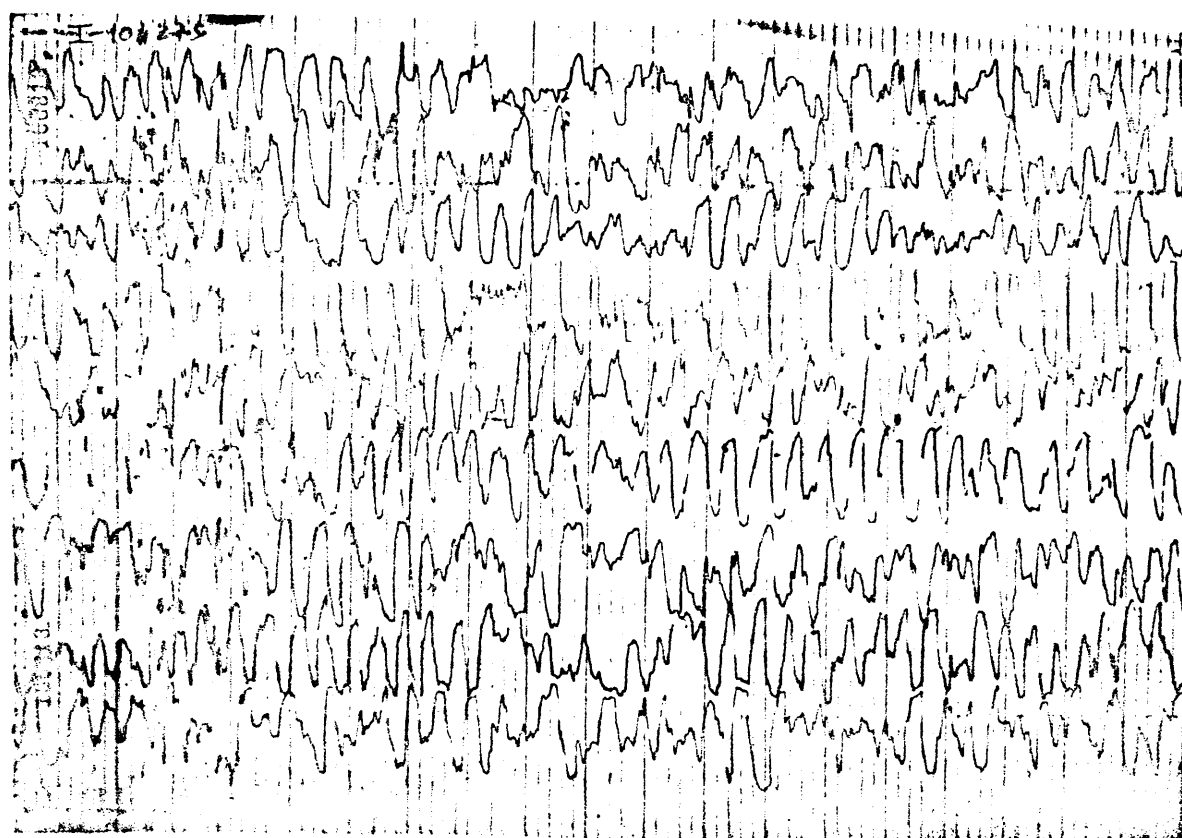


5
5

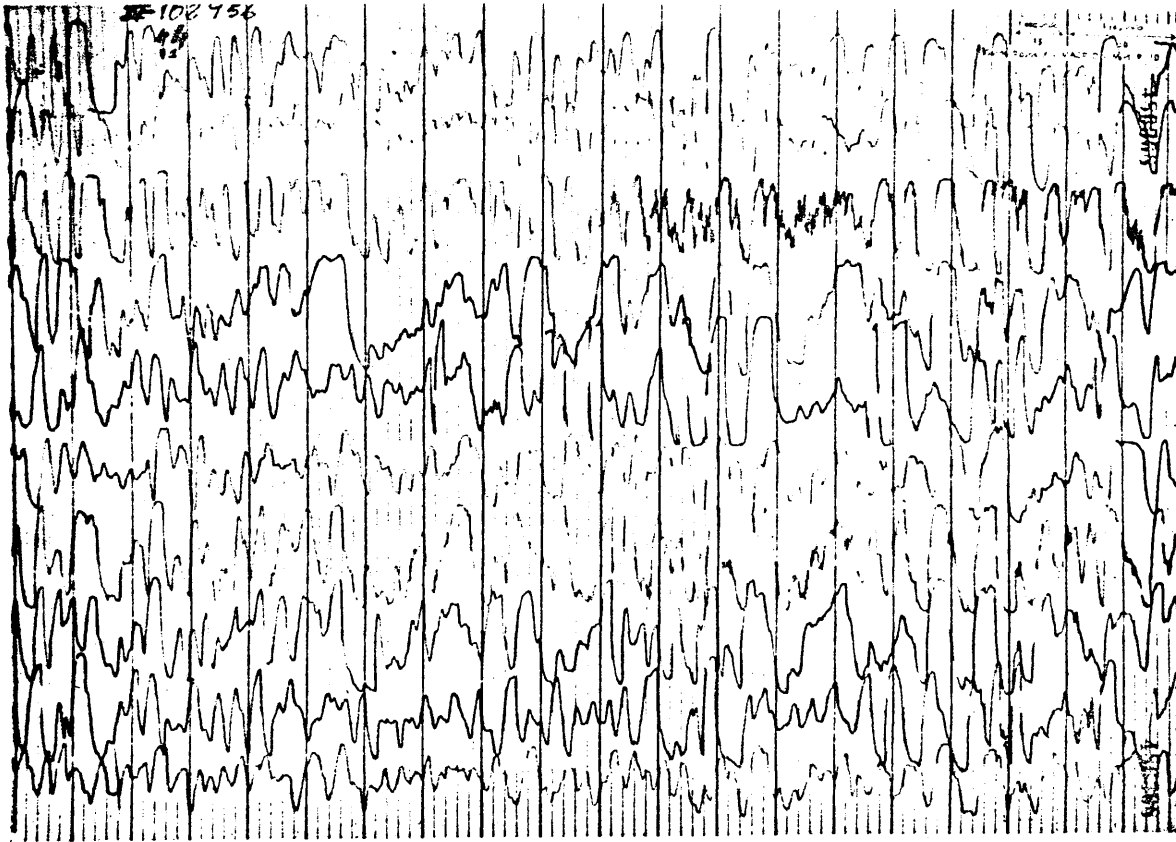




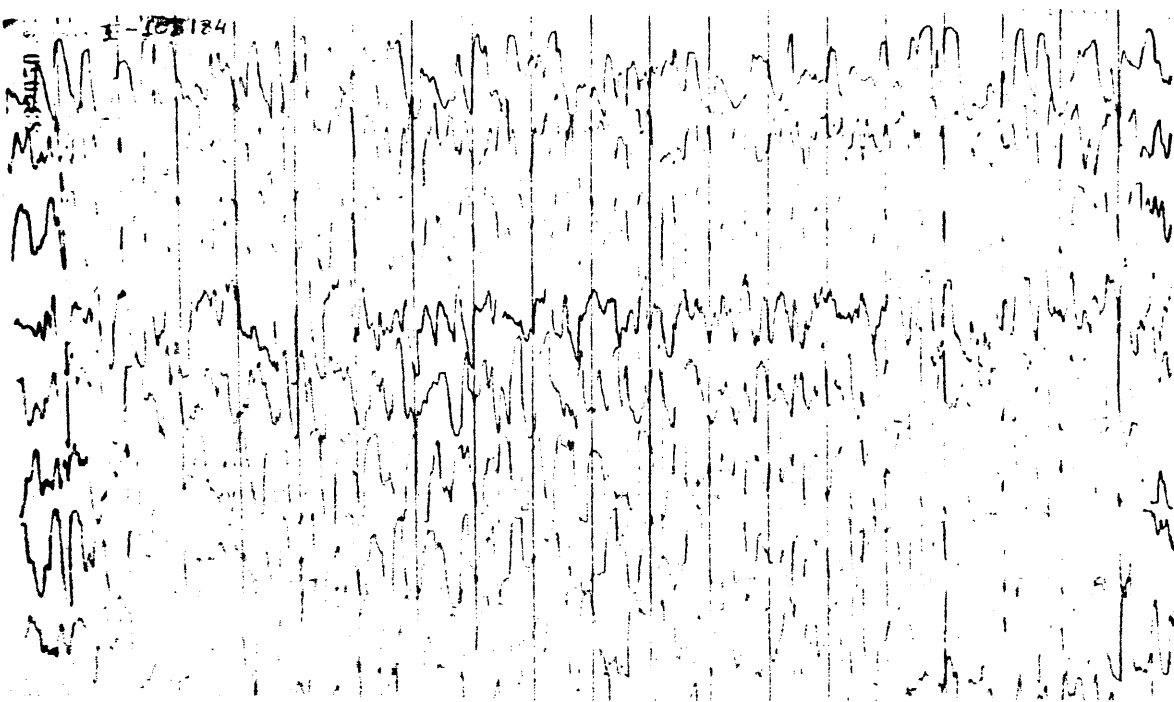
7



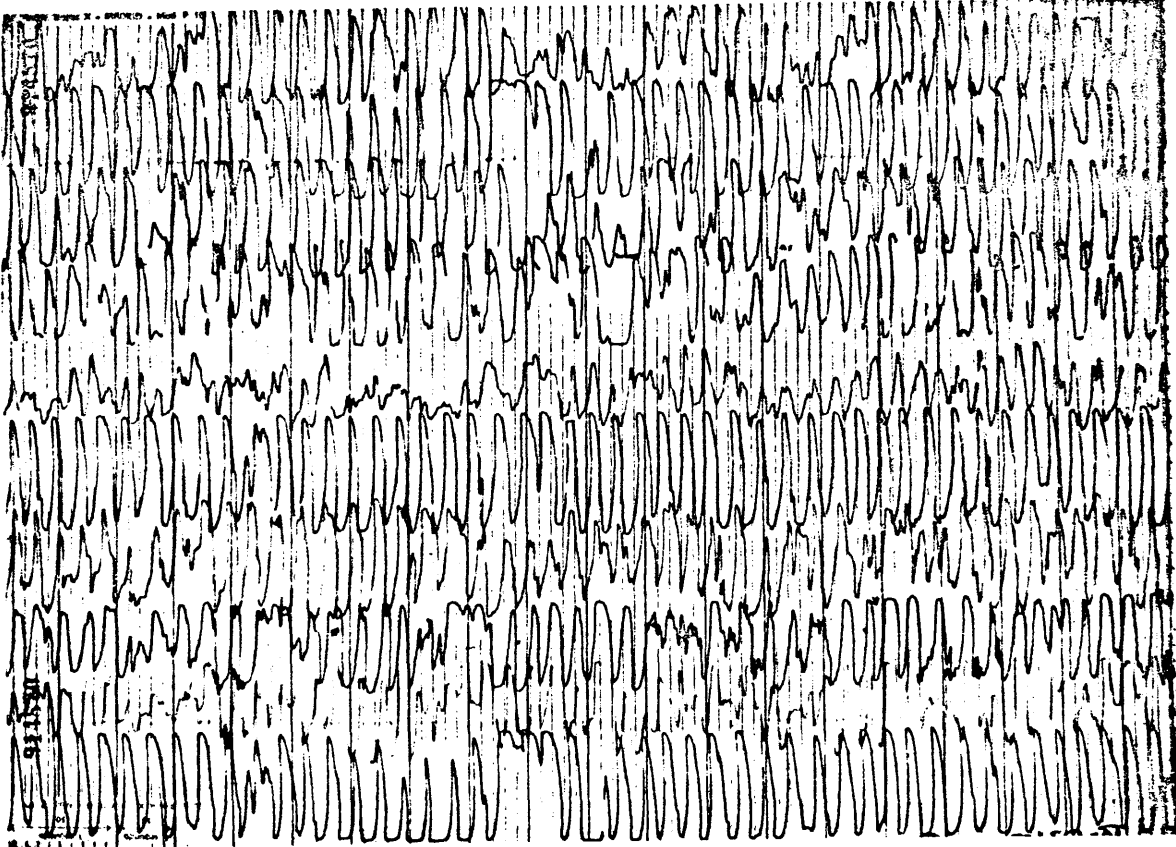
10



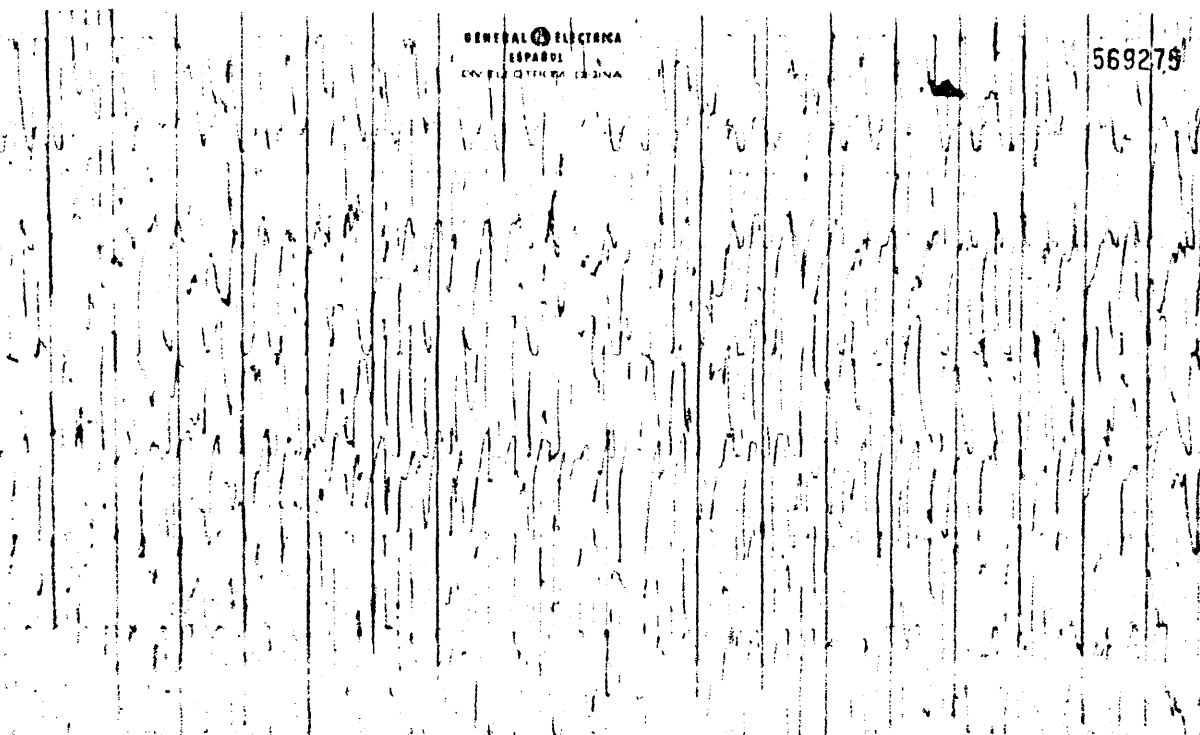
9



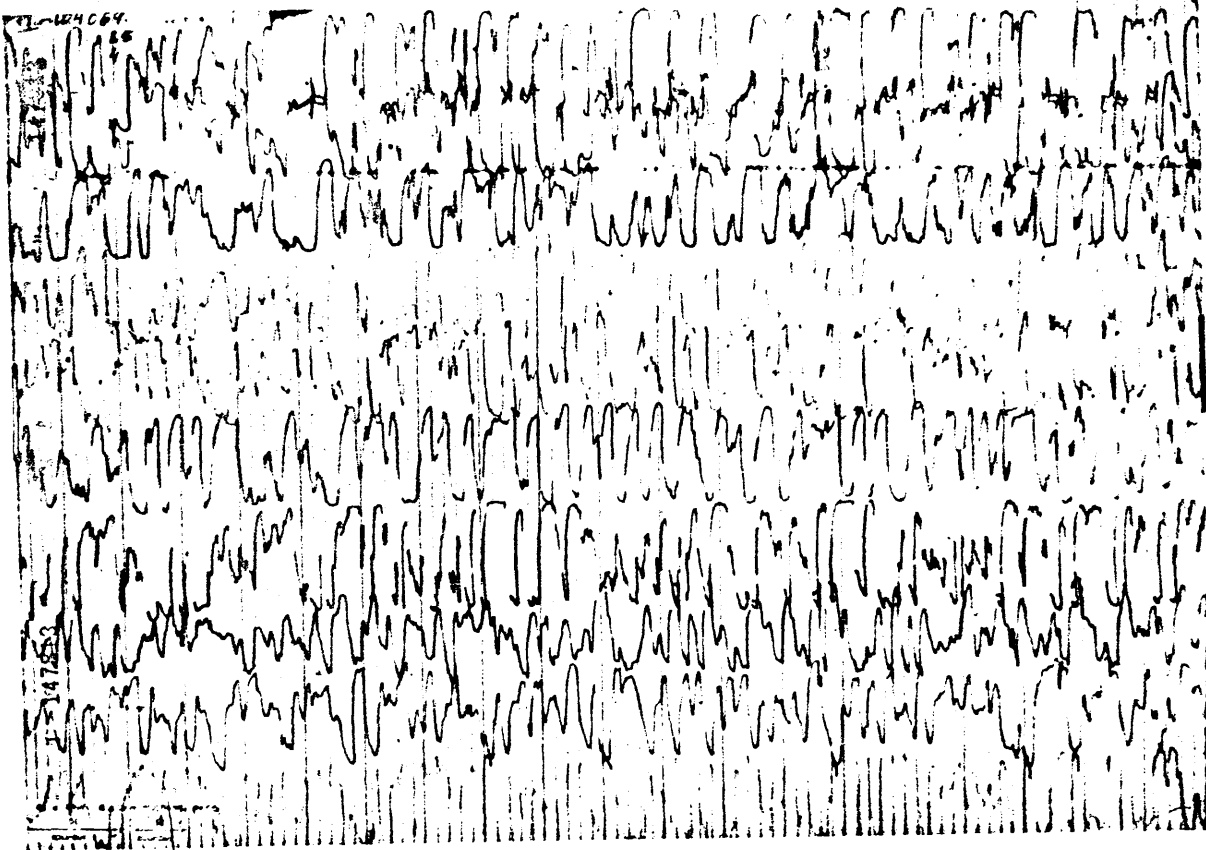
12



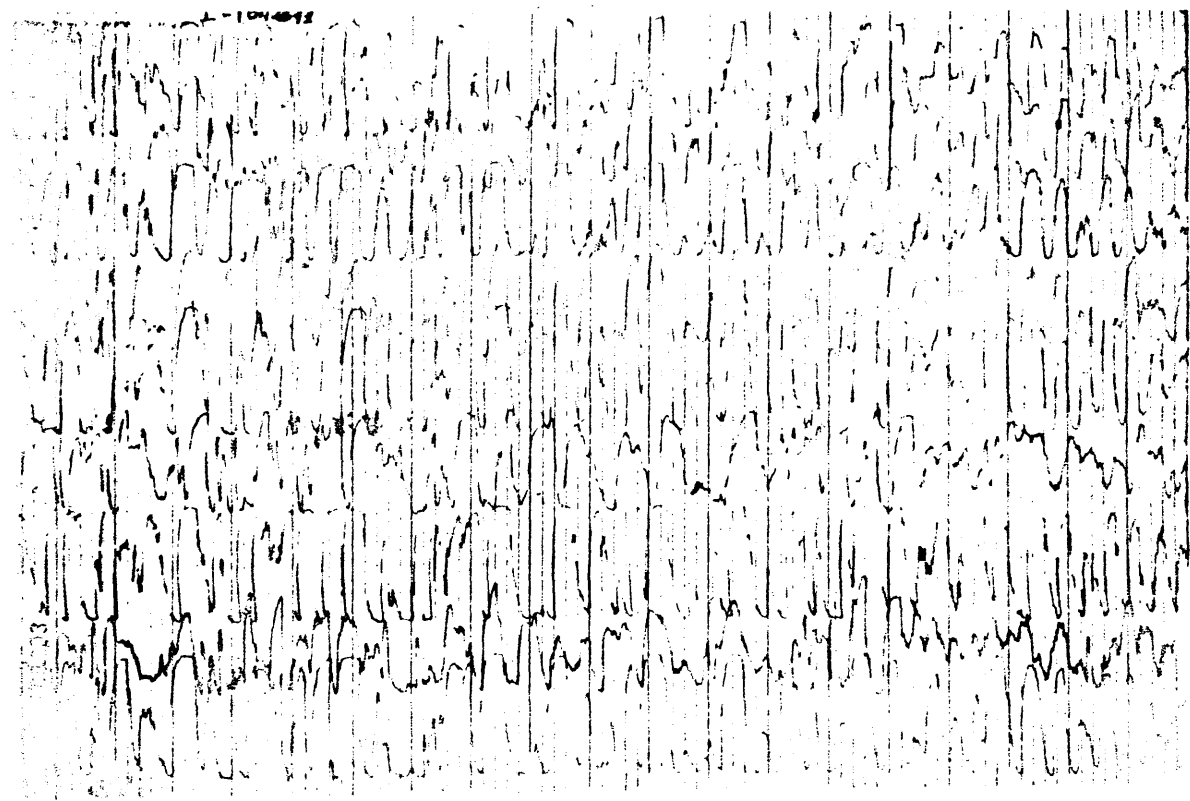
11



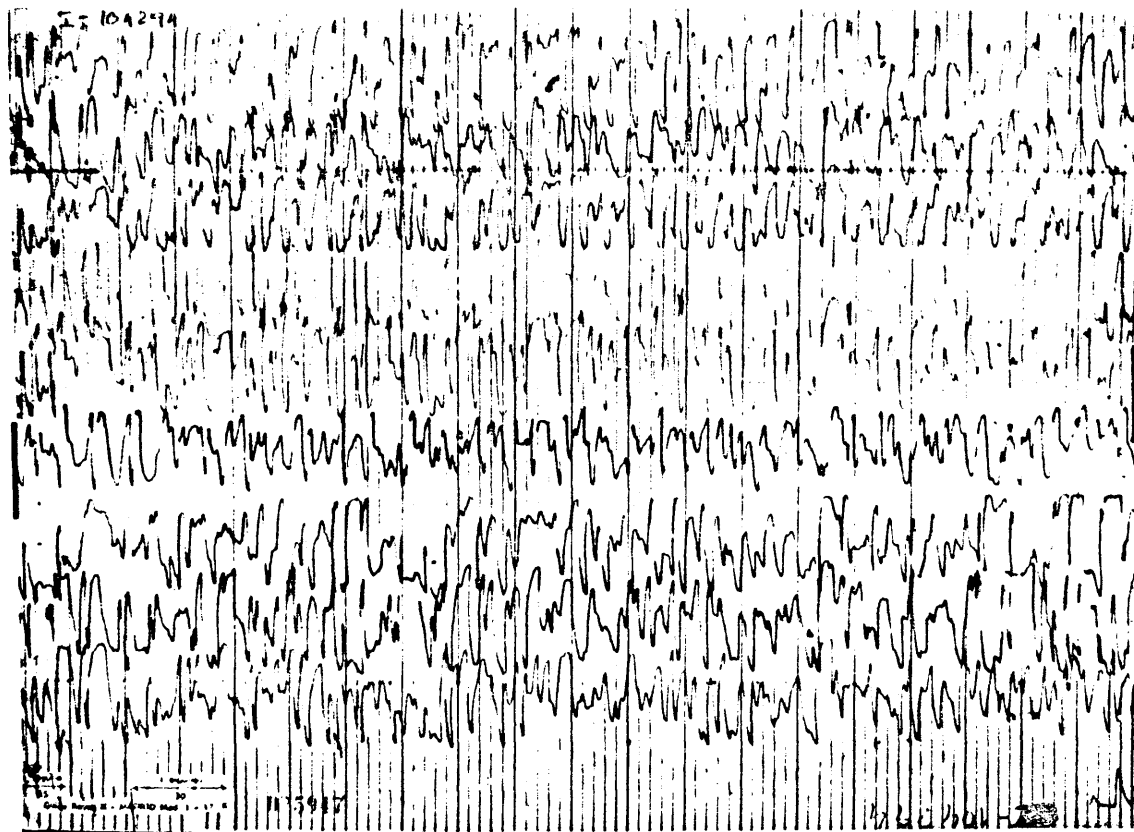
14



13

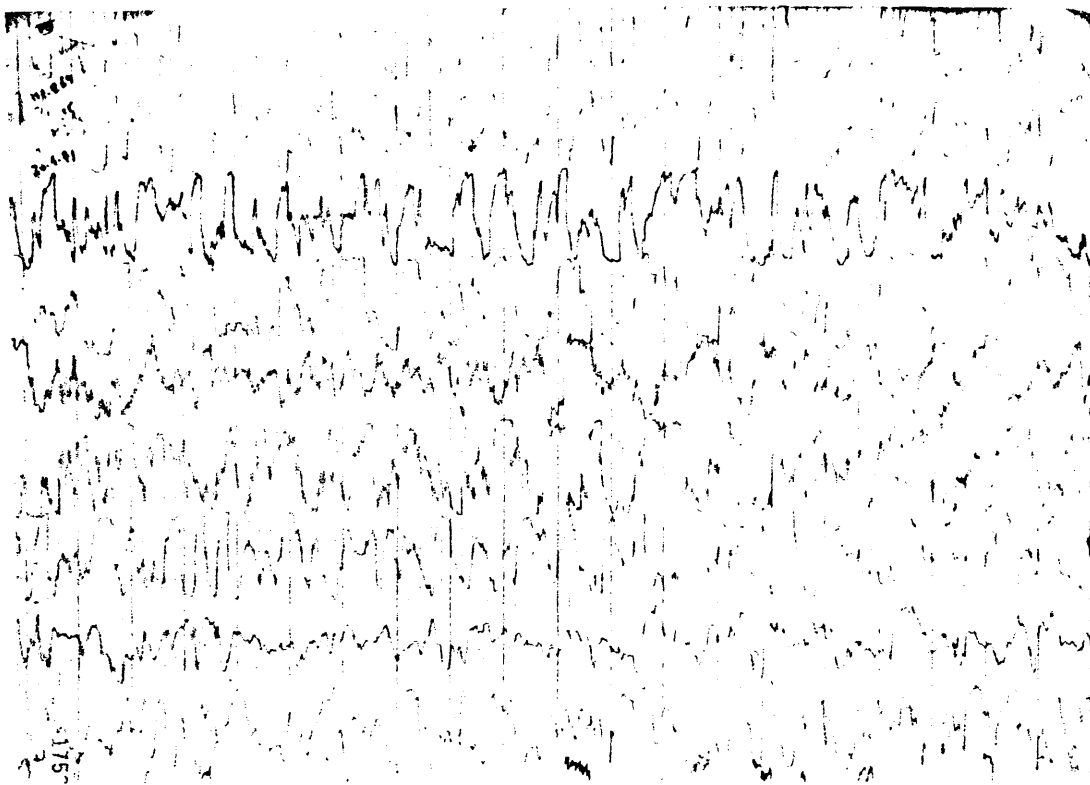


16



15

15



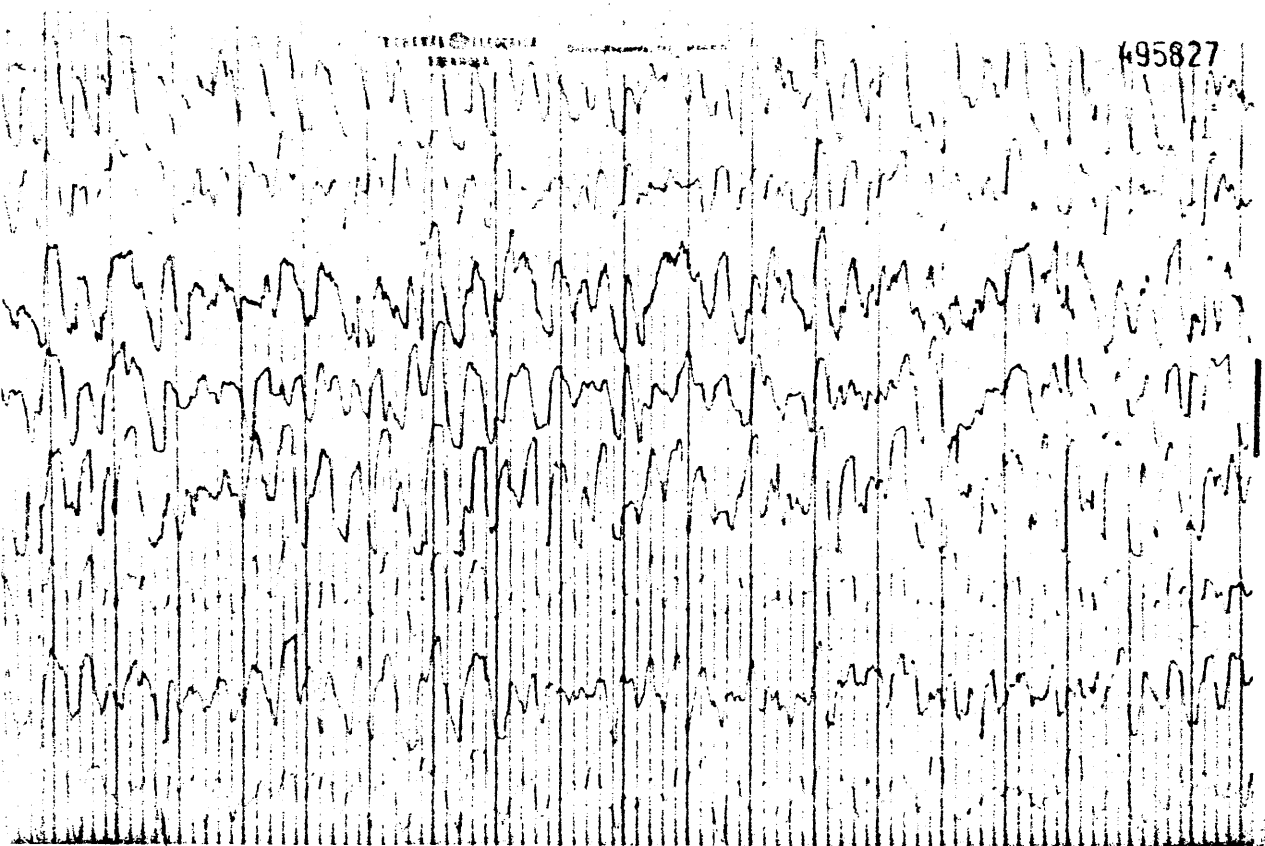
18

GENERAL ELECTRIC
ESPANOLA
DIV. ELECTROMECANICA

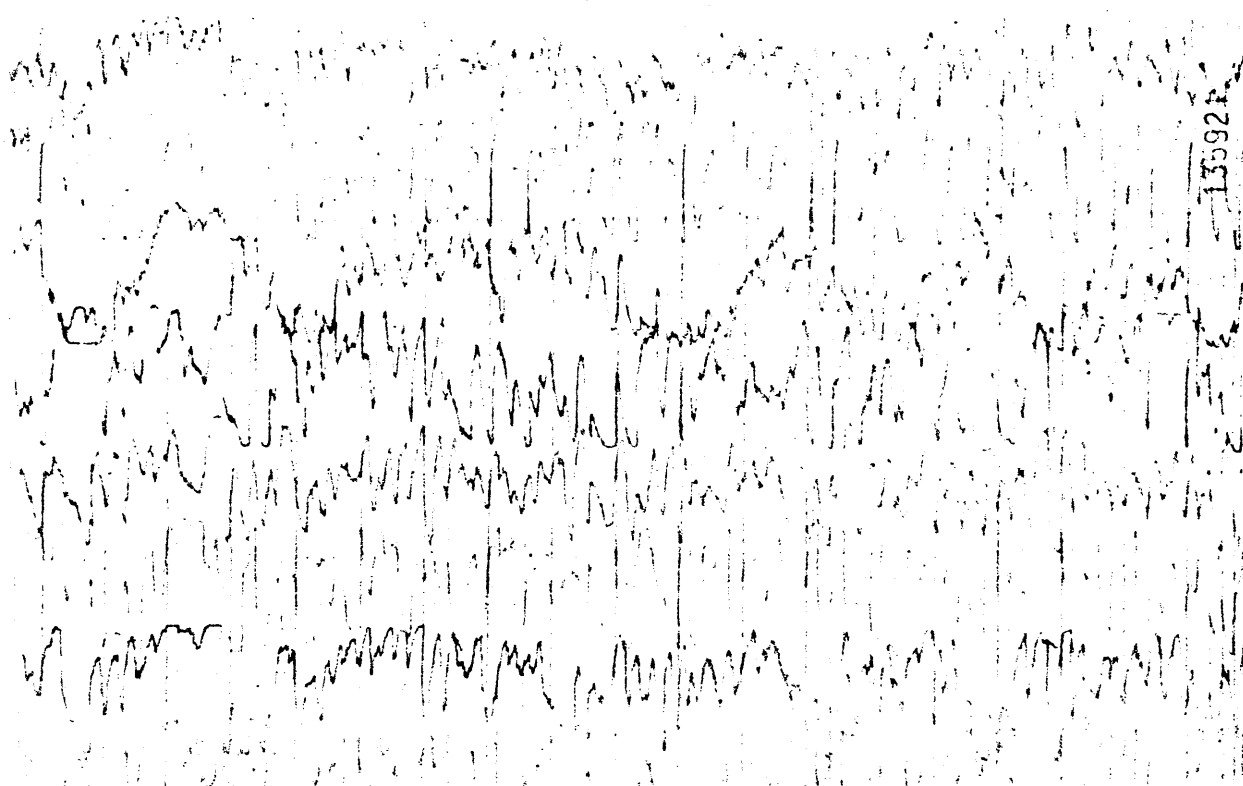
372415

17

20



19



22

148016

21

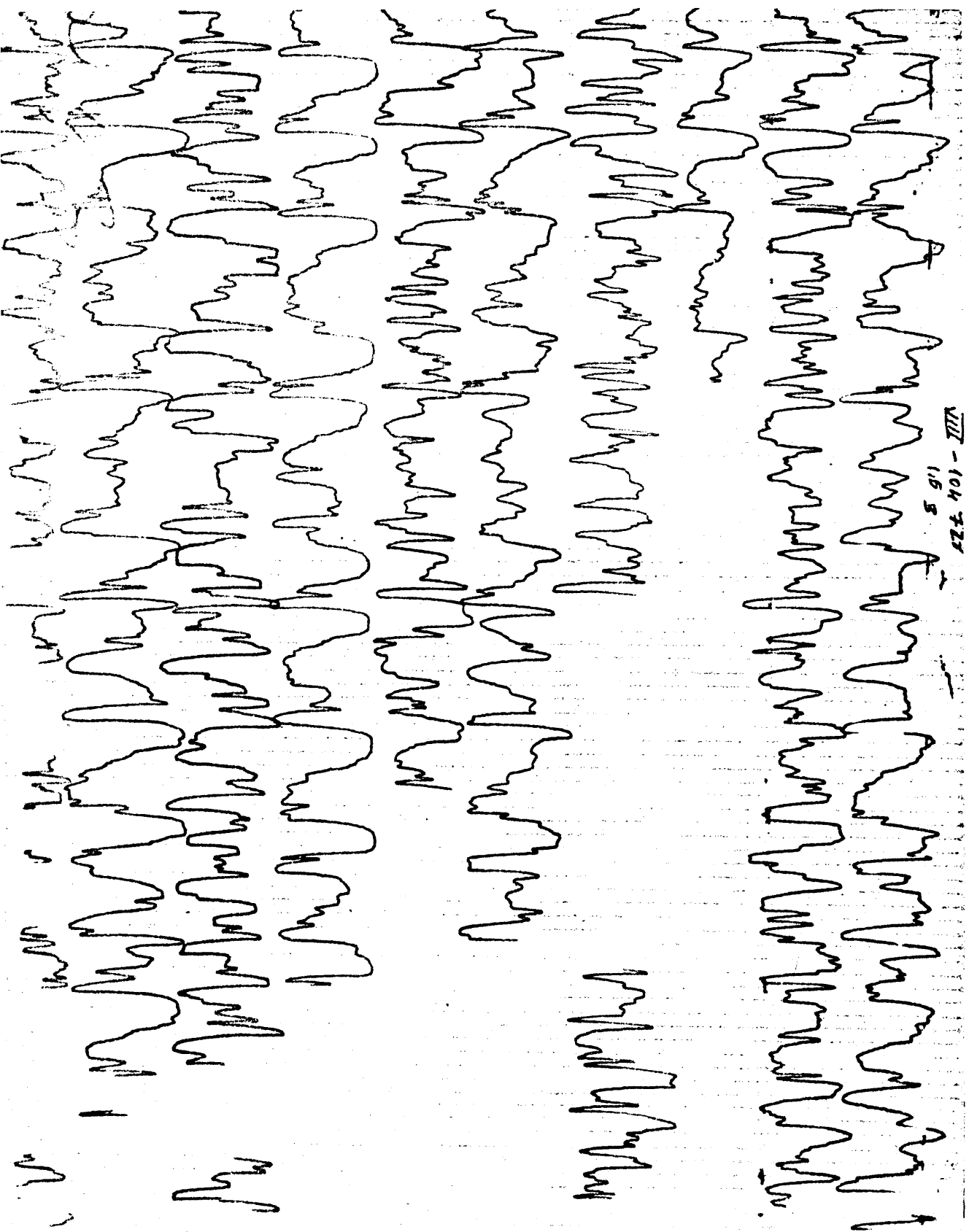
482749

Handwritten text in Spanish, likely a list or ledger, covering the top half of the page. The text is dense and appears to be written in a cursive or shorthand style.

23

Handwritten text in Spanish, likely a list or ledger, covering the bottom half of the page. The text is dense and appears to be written in a cursive or shorthand style.

401-591-777



METODO DE REGISTRO ELECTROENCEFALOGRAFICO

En cuanto al registro, se verá que todos los trazados no estan hechos con el mismo aparato, sino que están hechos con - electroencefalografos de 8 a 10 plumas, a excepción de uno que es de 12 plumas, y que está en nuestro poder, por cortesía de la familia del enfermo, ya que el registro realizado por nosotros fué el primero en que la hipsarritmia habia desaparecido.

Los primeros registros tomados en el servicio del profesor CASAS, fueron realizados con un electroencefalografo "PETIT" de 10 plumas, que pronto fué sustituido por un ALVAR de 8 plumas, portable, a valvulas.

Este fué cambiado, al año siguiente, por un "ALVAR" de 10 plumas tipo "BOUREAU".

Los obtenidos por mí, en mi servicio privado, están realizados con un "ALVAR REEGA" 8 canales, portable, poligrafo, -- transistorizado.

La mayor parte de los registros fueron obtenidos en vigilia.

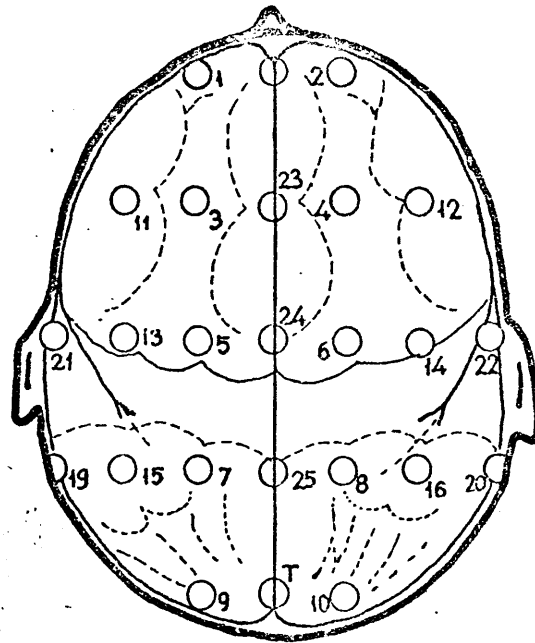
En los casos más reactivos, que eran los de mayor edad al comienzo (más de 2 años), habia discreto llanto, que puede ser considerado como H.P.V. ligera. (H.P.V. = Hiperventilacion).

En todos los casos se realizaron estimulación sonora, luminosa y dolorosa.

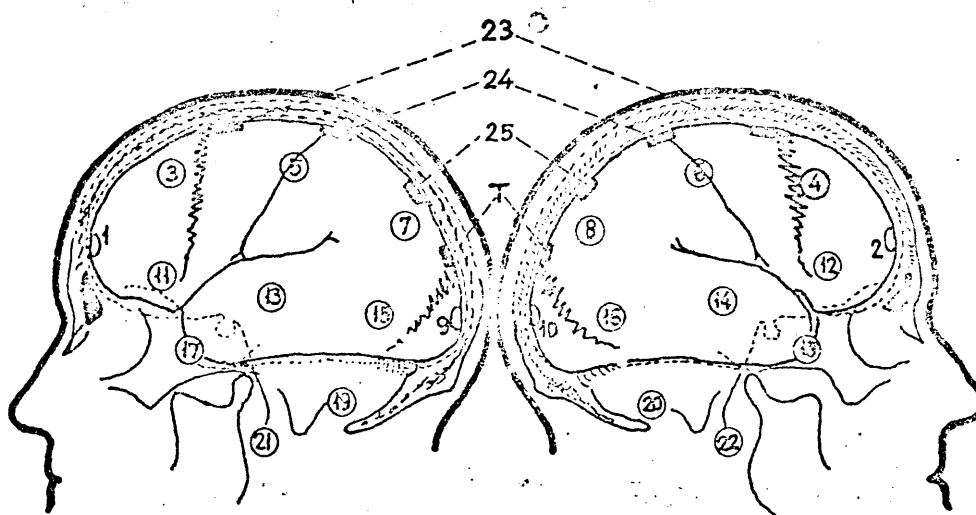
En dos casos hay registro de sueño provocado con barbituricos.

En la obtención del registro se han utilizado 12 electrodos en montaje longitudinales y transversales con derivaciones mono y bipolares.

Generalmente se utilizaron velocidades de paso de papel de 1,5 cm/s y 3 cm/s, y 50 mmv./5 mm., amplificación Standart, que en ocasiones hubo que reducir a la mitad por excesiva amplitud del trazado.



Localizacion de los electrodos



MONTAJES UTILIZADOS

10 plumas

M-I

1-5
5-9
2-6
6-10
1-13
13-9
2-14
14-10
23-24
24-25

M-IV

1-24
11-24
13-24
15-24
9-24
2-24
12-24
14-24
16-24
10-24

M-VIII

2-6
6-14
14-10
1-5
5-13
13-9
14-6
6-24
24-5
5-13

12 plumas

M-III

13-5
5-24
24-6
6-14
24-13
13-14
14-24
24-15
15-16
16-24
24-11
24-12

8 plumas

M-I

1-5
5-9
2-6
6-10
1-13
13-9
2-14
14-10

M-IV

1-24
11-24
13-24
9-24
2-24
12-24
14-24
16-24

M-VIII=M-IX

2-6
6-14
14-10
1-5
5-13
13-9
23-24
24-25

Nº	AMP	M	NºPlumas	Nº	AMP	M	NºPlumas
1	1	I	10	14	1	I	10
2	1/2	VIII	10	15	1/2	VIII	10
3	1/2	I	10	16	1	I	10
4	1/2	IV	10	17	1/3	I	10
5	1/2	I	8	18	1	I	8
6	1/2	I	10	19	1/2	I	8
7	1/2	I	10	20	1/2	IV	8
8	1/2	VIII	10	21	1/2	IX	8
9	1/2	I	10	22	1/2	I	8
10	1	IV	10	23	1	III	12
11	1	IV	8	24	1/2	I	8
12	1	IV	10	25	1	I	10
13	1	I	10				

ESCALA de la fotografia 1/2

MONTAJE , Amplificacion y plumas de cada Registro



ESTUDIO ESPECIAL DEL FACTOR EDAD
=====

OTRAS CAUSAS	FIEBRE COMIENZO	OTROS TIPOS DE CRISIS	CRISIS ATIPICAS EN PERIODO DE ESTADO	DEF. VISIBLES	RET. PSICOM
	SI	SI	SI	SI	+
INCOMPATIBILIDAD RH. KERN ICTERUS		SI		SI	+++
		SI		SI	+
EPISODIOS RIG. NUCAL		SI			+
OCCIPITAL EN HACHAZO	SI			SI	+++
					+
					+
		SI	SI		+
LITTLE-IMPETIGO-OTITIS-ENCEFALITIS	SI	SI			+
ENCEFALITIS POST SARAMPION	SI			SI	+
PALUDISMO SIFILIS		SI		SI	+++
NACIMIENTO 8m. PREMATURO					+++
				SI	++
GESTOSIS, Cm. VOMITOS Y ALBUMI.	SI	SI			+
PARTO LARGO VENTOSA		SI			++
PARTO 8m. PROVOCADO	SI	SI		SI	+++
VEGETACIONES FIEBRE FRECUENTE	SI				+
MONGOLISMO		SI			++
FREC. INFECC. FARINGEAS	SI	SI			+
		SI	SI		++
			SI		++
CAMBIOS BRUSCOS MEDICACION		SI			+++
					+
TRAUMA CRANEAL 14 m.		SI			+
		SI	SI		+

CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

La distribución empírica, por trimestres, para nuestra muestra, se ajusta al siguiente listado:

TRIM:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<hr/>														
NUM.	2	5	7	1	3	1	1	1	2	0	1	0	0	1

cuya representación gráfica aparece en la fig. 1.

Sin embargo, parece ser que la agrupación de frecuencias por trimestres, no es el intervalo más adecuado.

Agrupando las frecuencias por semestres, veremos que las características de la distribución se definen más:

SEM.	1	2	3	4	5	6	7
<hr/>							
NUM.	7	8	4	2	2	1	1
<hr/>							
%	28	32	16	8	8	4	4

listado cuya representación gráfica aparece en la figura nº 2.

Podemos observar que se trata de una distribución, cuya densidad de probabilidad crece hasta alcanzar un máximo entre los 6 y 12 meses, y, a partir de aquí, la densidad de probabilidad decrece hasta anularse, prácticamente, después de los tres años y medio.

CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

La distribución empírica, por trimestres, para nuestra muestra, se ajusta al siguiente listado:

TRIM:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NUM.	2	5	7	1	3	1	1	1	2	0	1	0	0	1

cuya representación gráfica aparece en la fig. 1.

Sin embargo, parece ser que la agrupación de frecuencias por trimestres, no es el intervalo más adecuado.

Agrupando las frecuencias por semestres, veremos que las características de la distribución se definen más:

SEM.	1	2	3	4	5	6	7
NUM.	7	8	4	2	2	1	1
%	28	32	16	8	8	4	4

listado cuya representación gráfica aparece en la figura nº 2.

Podemos observar que se trata de una distribución, cuya densidad de probabilidad crece hasta alcanzar un máximo entre los 6 y 12 meses, y, a partir de aquí, la densidad de probabilidad decrece hasta anularse, practicamente, después de los tres años y medio.

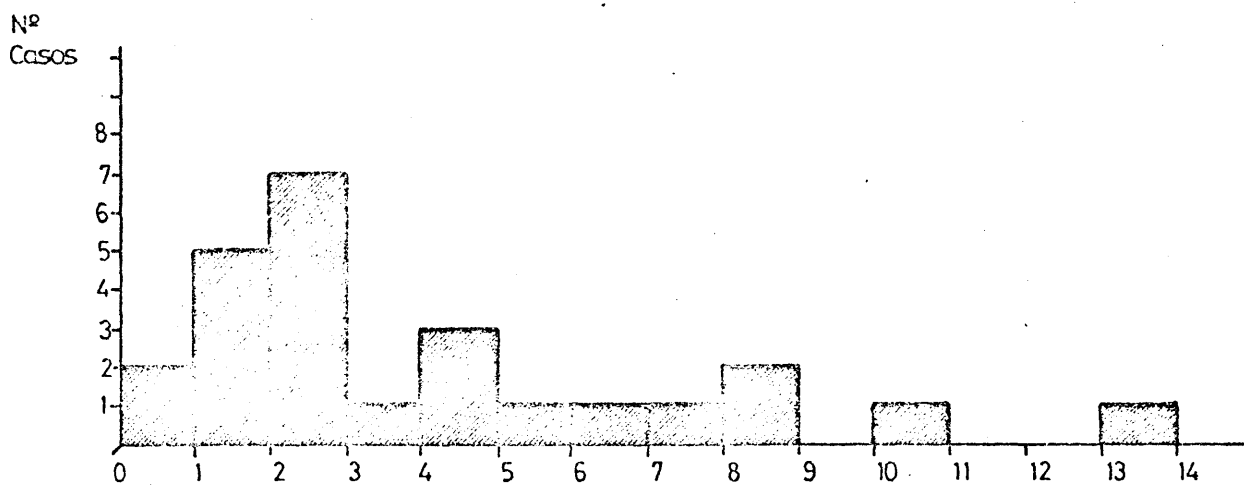


Fig. 1

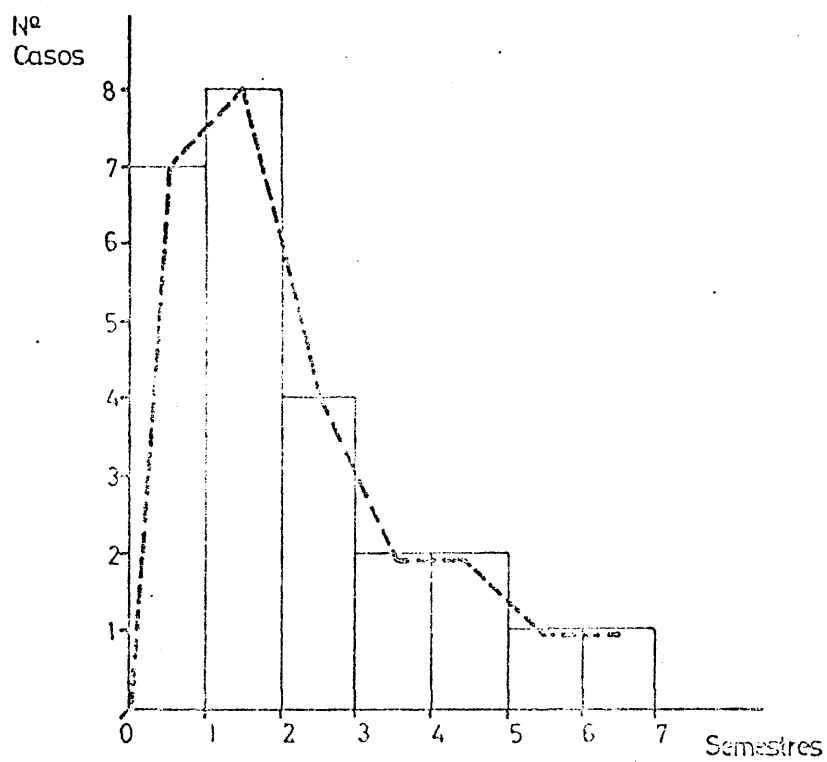


Fig. 2

El polígono de frecuencias relativas, así como la tasa de aparición de la enfermedad para la población general, que según estadísticas, ya señaladas, es de 1/100.000 a 1/200.000 pueden hacer pensar que se trata de un fenómeno estadísticamente raro y por tanto adaptable a la distribución de POISSON.

Esta idea no es aceptable por las siguientes razones:

- a) La distribución de POISSON puede ser considerada como el límite de una distribución binomial:

$$B(n,p)$$

donde n es el número de casos posibles (sujetos totales de una población) y p , la probabilidad de que presenten una cierta característica (en este caso, que presenten el síndrome hipsarrítmico).

$$\lim_{\substack{n \rightarrow \infty \\ p \rightarrow 0}} nxp = K \text{ (Constante)}$$

$$n \rightarrow \infty$$

$$p \rightarrow 0$$

Esta K sólo depende del tamaño del intervalo que se tome como unidad, pero no de la posición de este en el tiempo.

Sin embargo, en la distribución empírica de nuestra muestra se ve que la frecuencia varía sensiblemente con la posición del intervalo, siendo esta una de sus características -- más importantes.

- b) GASTAUT y cols. en 1.964, en el departamento francés de BOCHES DU RHONE, llegan a la conclusión de que para niños menores de tres años y medio, la probabilidad de aparición del síndrome es de 1/6.000 a 1/12.000.

Por otra parte, el estudio de la probabilidad de aparición de una cierta enfermedad en un determinado niño, corresponde al estudio de una distribución truncada (métodos estadísticos SIXTO RIOS -pag. 133- ed. Mac. Grau Hill del Castillo; Introducción a la Estadística Teórica -ARNAIZ- pag. 270 ed. Lex Nova).

Es decir, en nuestro caso sería:

Probabilidad de que el síndrome aparezca entre t y $t + dt$, condicionado a que no haya aparecido hasta t .

Según esto, la expresión de la tasa de fallos por unidad de tiempo, de una distribución cuya función de repartición sea $F(t)$, viene dada por:

$$Q(t) = \frac{f(t)}{1-F(t)}$$

$$f(t) = \frac{dF(t)}{dt}$$

Si tomamos una distribución exponencial de la forma:

$$F(t) = \lambda e^{-\lambda t}$$

sustituyendo en la ecuación anterior, tendremos:

$$Q(t) = \frac{\lambda e^{-\lambda t}}{e^{-\lambda t}} = \lambda$$

es decir, la tasa de fallos no depende del tiempo.

Teniendo esto en cuenta, cabría esperar que la tasa de

aparición de la enfermedad (tasa de fallos en lenguaje estadístico) no variará con el tiempo si se ajustase a una distribución de este tipo.

En base a este fenómeno, FRANC PROSCHAN y RONALD PYKE, - en el quinto Simposium Internacional de Estadística Matemática, hacen observar:

"En muchas situaciones físicas, los equipos y componentes tienden a hacerse más vulnerables a medida que pasa el tiempo. Sin embargo, en ciertos momentos, es razonable esperar que la tasa de fallos tienda a disminuir. Al menos, durante un cierto intervalo de tiempo.

Así, durante los primeros meses de la vida humana, como resultado de las enfermedades de la infancia, la tasa de muertes va en aumento, para disminuir después, como consecuencia de la adaptación del feto al medio que le rodea".

Este mismo fenómeno es el que nosotros observamos en la distribución empírica de las frecuencias de aparición del síndrome hipsarrítmico:

Aumenta la tasa de aparición del mismo durante los primeros intervalos, para disminuir después progresivamente.

De aquí podemos deducir:

Si la probabilidad de aparición del síndrome hipsarrítmico es dependiente del tiempo de vida del niño, su distribución empírica debe adaptarse a una distribución de tasa variable con el tiempo.

Los modelos más conocidos de distribución de tasa de fallos variables en el tiempo son:

- Distribución gamma.
- Distribución binomial negativa.
- Distribución WEIBULL.

De entre todas ellas, nosotros vamos a tomar como modelo la de WEIBULL, por las siguientes razones:

- a) Esta distribución ha sido ideada para estudiar la probabilidad de fallos de equipos y componentes indus--triales, en los que pueden intervenir múltiples factores no determinables.
- b) Es de fácil utilización.
- c) Es la más utilizada en estudios de reliability (Permanencia de las características con el tiempo).
- d) Según BAYLISS (mecanismos de control de los seres vi-vientes) desde el punto de vista bioeléctrico, el S. N.C. debe ser considerado como un servo mecanismo en el cual la relación "output-input" no es lineal.

DISTRIBUCION WEIBULL

Esta distribución tiene una función de densidad que viene dada por la ecuación:

$$f(t) = \lambda \alpha t^{\alpha-1} \cdot e^{-\lambda t^\alpha}$$

que queda definida para:

$$\begin{aligned} \lambda &> 0 \\ \alpha &\geq 1 \\ t &\geq 0 \end{aligned}$$

La tasa de fallos viene dada por la ecuación:

$$Q(t) = \frac{\lambda \alpha t^{\alpha-1} e^{-\lambda t^\alpha}}{1 - e^{-\lambda t^\alpha}} = \alpha \lambda t^{\alpha-1}$$

Más completa y cómoda de utilizar es la función de WEIBULL desplazada, cuya expresión de función de densidad es:

$$f(t) = \frac{\beta}{\alpha} (t - t_0)^{\beta-1} \cdot e^{-\frac{1}{\alpha} (t - t_0)^\beta}$$

que queda definida para:

$$\begin{aligned} t &\geq t_0 \\ f(t) &= 0 \text{ si } t < t_0 \end{aligned}$$

α = parámetro de escala.

β = parámetro de forma.

t_0 = parámetro de posición u origen.

La función de repartición viene dada por:

$$F(t) = 1 - e^{-\frac{1}{\alpha}(t-t^*)^\beta}$$

La expresión de la tasa de fallos será:

$$Q(t) = \frac{\beta(t-t^*)^{\beta-1}}{\alpha} \cdot e^{-\frac{1}{\alpha}(t-t^*)^\beta} \cdot e^{\frac{1}{\alpha}(t-t^*)^\beta}$$

$$Q(t) = \frac{\beta}{\alpha} (t-t^*)^{\beta-1}$$

que según $\beta > 1$ o $\beta < 1$ será función creciente decreciente.

Por otra parte, tomando \ln en $F(t)$, tenemos:

$$F(t) = 1 - e^{-\frac{1}{\alpha}(t-t^*)^\beta} \quad \ln F(t) = \ln(1 - e^{-\frac{1}{\alpha}(t-t^*)^\beta})$$

$$\ln[1 - F(t)] = -\frac{1}{\alpha} (t-t^*)^\beta$$

Volviendo a tomar nuevamente \ln , nos quedaría que:

$$\ln \ln \frac{1}{1-F(t)} = \beta \ln(t-t^*) - \ln \alpha$$

llamando a: $\ln \ln \frac{1}{1-F(t)} = Y$

$$\beta = A$$

$$\ln(t-t^*) = x$$

$$\ln \alpha = B$$

la expresión anterior quedaría transformada en:

$$Y = Ax + B$$

que, como vemos, es la expresión analítica de una recta, y esto nos permite representar la función acumulativa en papel semilogarítmico, poniendo:

Eje de las x $\ln(t)$

Eje de las Y $\ln \ln 100/100 - F(t)$

tomando la $F(t)$ en porcentaje, en lugar de en términos de probabilidad.

Para el ajuste de nuestra distribución a los datos de la muestra utilizamos el siguiente sistema:

a) Tomamos los datos de la muestra y los expresamos en términos de porcentaje para la distribución acumulativa, obteniendo así la función de repartición empírica.

b) Llevamos estos datos a un gráfico de escalas funcionales de WEIBULL, que realmente es papel semilogarítmico a escala adecuada.

c) Ajustamos una recta a estos puntos por un método gráfico.

d) Obtenemos los valores esperados.

e) Docimamos la bondad del ajuste con la prueba χ^2 de PEARSON.

Consideramos el ajuste aceptable cuando el nivel de significación es $\geq 0,05$.

AJUSTE DE LA DISTRIBUCIÓN EMPIRICA AL MODELO TEORICO

Como decíamos anteriormente, la transformación de la expresión $F(t)$ nos permite transformar la curva en una recta - (Fig. 3).

Para ello tomamos papel semilogarítmico a escala adecuada, y en ella ponemos los valores de la tabla I, que son los valores de nuestra observación puestos en términos de porcentaje para cada periodo.

Estos puntos determinan una recta cuya expresión viene dada por la ecuación: (fig. 3)

$$Y = 1,40 \ln(t) - 3,70$$

Los valores obtenidos para $F(t)$ y $f(t)$ son lo que figuran en la tabla II.

Aplicando la prueba χ^2 de PEARSON para ver la bondad - del ajuste tenemos que:

$$\chi^2 = \frac{(\xi - 0)^2}{\xi} = 3,35$$

para una χ^2 con $(7-1-3=3)$ grados de libertad, ya que hemos tenido que determinar a partir de la muestra 3 parametros fijos.

Este valor de χ^2 es superior al 35% de nivel de significación según las tablas de FISHER y YATES, lo cual nos permite aceptar la hipótesis.

Los distintos autores señalan, para sus distribuciones los siguientes máximos:

INTERVALO	Nº CASOS	$\ln \ln(y)$	$F(t)(\%)$	$f(t)(\%)$	PARAMETROS
0-6m.	7	-1,084	28	28	$\ln \alpha =$ $= -3,70$
6-12m.	8	-0,083	60	32	
12-18m.	4	+0,357	76	16	$\beta = 1,40$
18-24m.	2	+0,657	84	8	
24-30m.	2	+0,924	92	8	$\gamma = 0$
30-36m.	1	+1,166	96	4	
36-+	1	∞	100	4	

TABLA-I

INTERVALO	$F(t)$	$f(t)$
0-6m.	27	27
6-12m.	58	31
12-18m.	76	18
18-24m.	87	11
24-30m.	94	7
30-36m.	98	4
36-+	100	2

TABLA-II

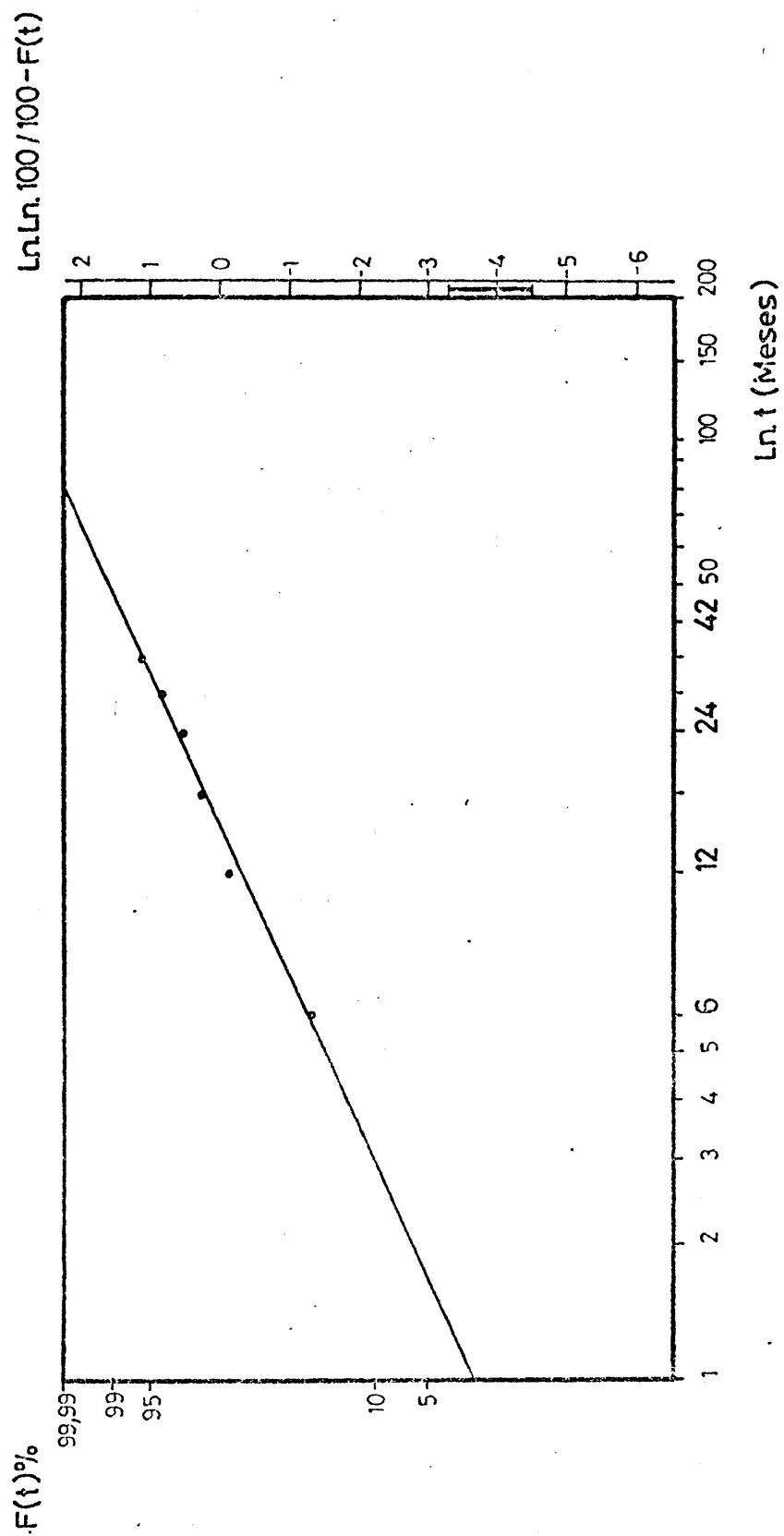


Fig. 3

Fig. 3 - Representacion de nuestra observacion en papel WEIBULL.

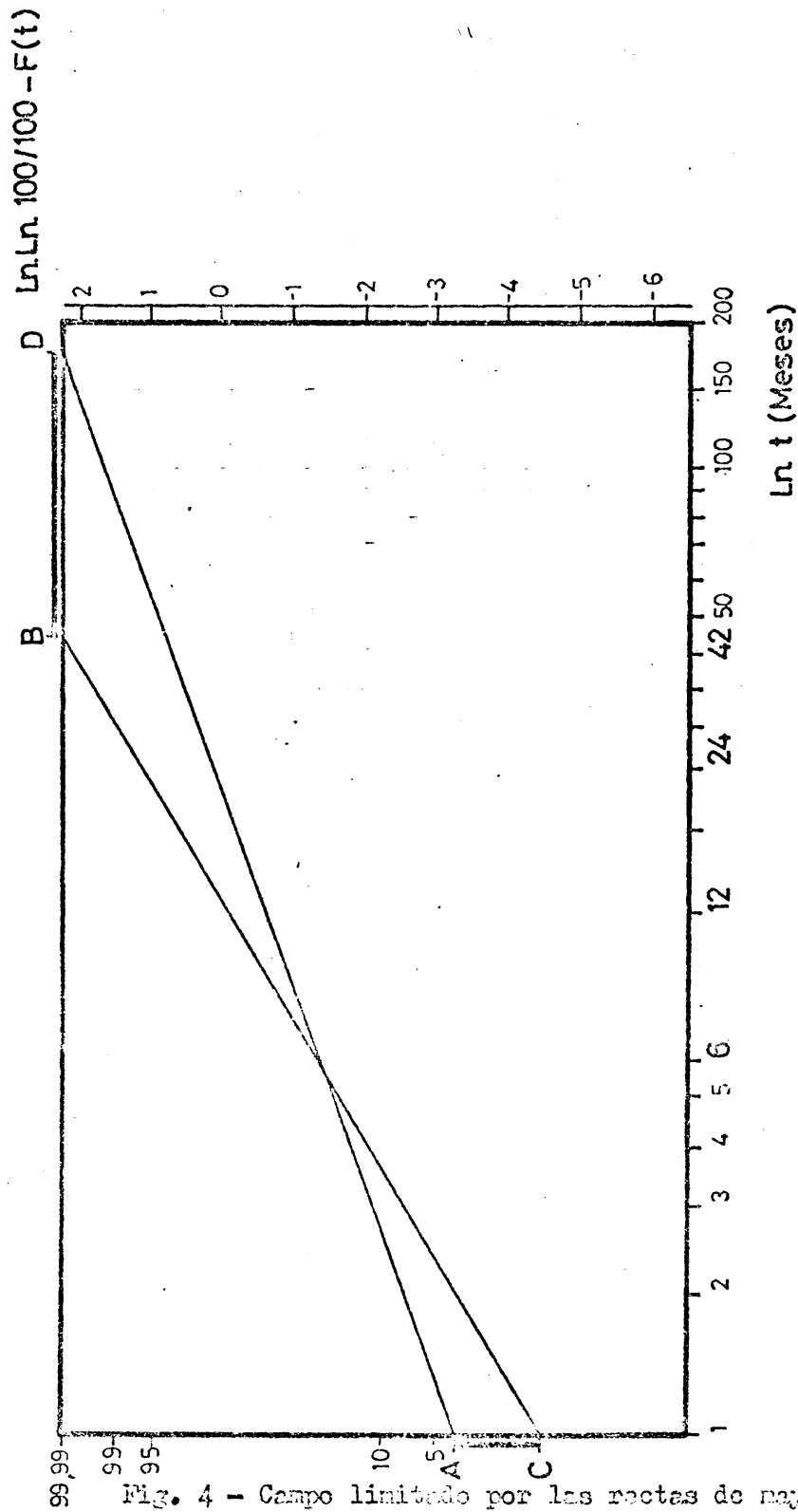
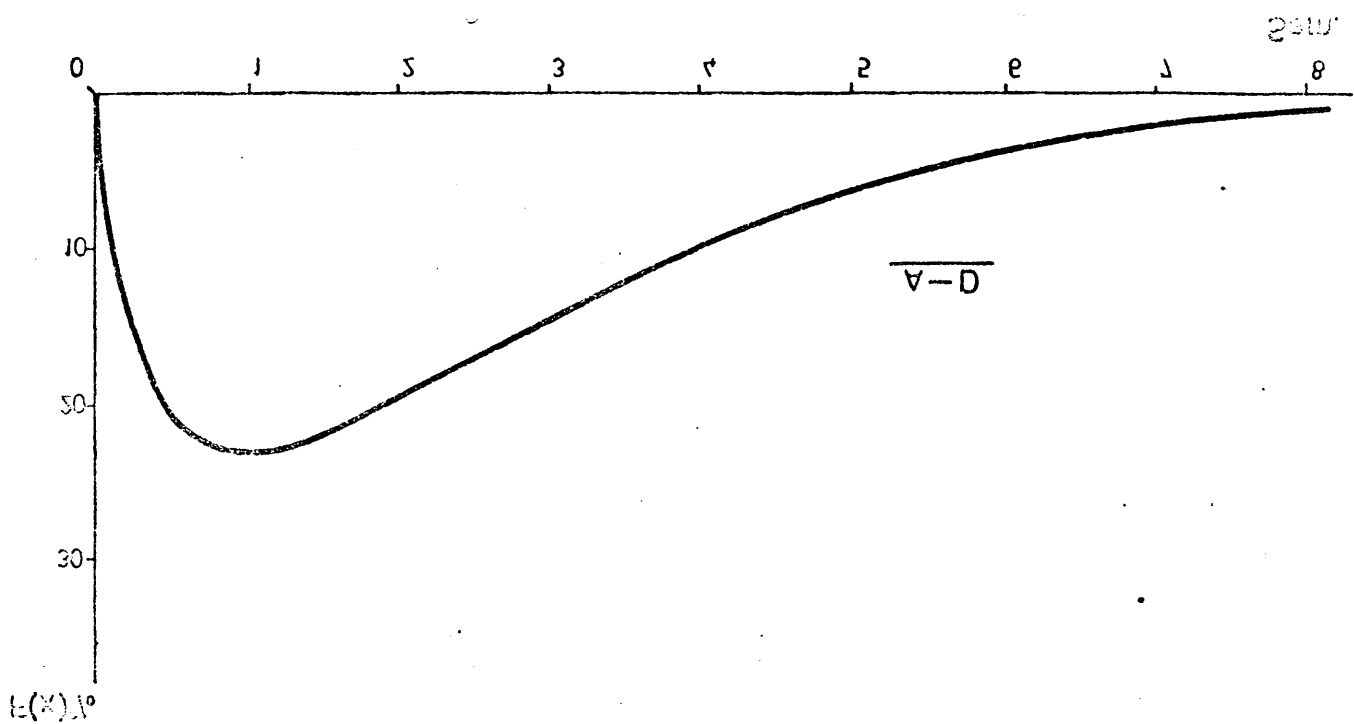
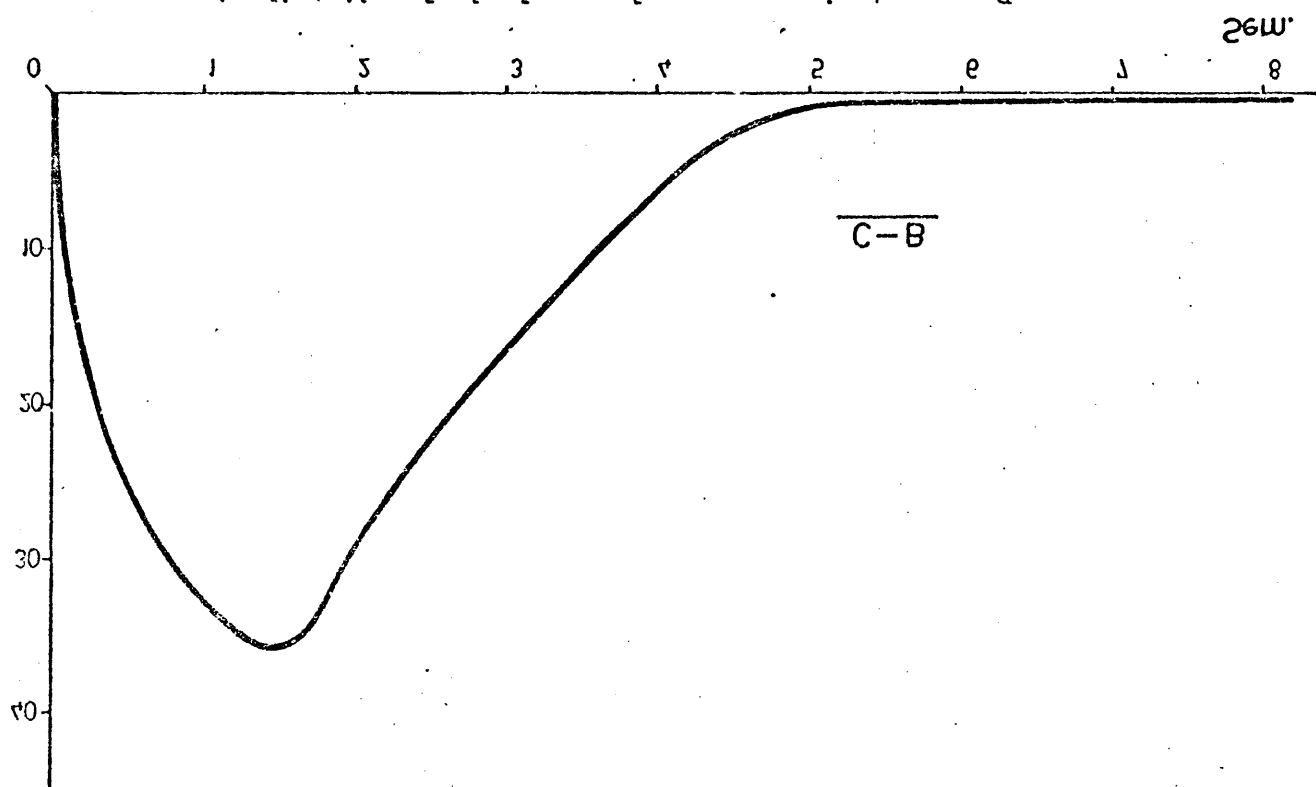


Fig. 4

Fig. 4 - Campo limitado por las rectas de mayor y menor inclinación (Indice β) que representan las distribuciones cuyo máximo esté en torno a los 6 años.



Representación, en papel normal, de las distribuciones representadas en papel WEIBULL en la figura 4.



RECTA →	A—D	C—B
INTERVALO	F(t)(%)	F(t)(%)
0—6 m.	21	25
6—12 m.	43	61
12—18 m.	61	84
18—24 m.	73	96
24—30 m.	81	98
30—36 m.	86	98,8
36— +	100,0	100,0
	f(t)	f(t)
0—6 m.	21	25
6—12 m.	22	36
12—18 m.	18	23
18—24 m.	12	12
24—30 m.	8	2
30—36 m.	5	0,8
36— +	14	1,2

TABLA III

KELLAWAY	6-12 meses
GASTAUT	3-9 meses
MILLICHAP	5 meses
PACCIOLI	6 meses
JANZ y MATHES	4-6 meses

Esto nos dice que, en la práctica, todas las poblaciones observadas, presentan una frecuencia relativa de aparición - del fenómeno, máxima alrededor de los 6 meses. GASTAUT 1.964.

Se puede comprobar que todas las distribuciones empíricas observadas se ajustan a rectas comprendidas en los extremos del haz definido por:

$$(A-D) \ln \ln 100/100-F(t) = 1,08 \ln(t) - 3,3$$

$$(c-B) \ln \ln 100/100-F(t) = 1,75 \ln(t) - 4,5 \quad (\text{fig. 4})$$

La función de densidad correspondiente a estas rectas - aparece en la figura 5 (representada con arreglos a los valores de la tabla III.

KELLAWAY, en 1.959 en MOLECULES and MENTAL HEALT, publica la distribución por semestres de su muestra de 250 casos de en cefalopatía mioclónica hipsarrítmica, señalando la gran importancia que tiene la edad en la aparición del síndrome, dada la maduración que ella condiciona al S.N.C.

Esta distribución es la siguiente:

0 - 6 meses	18%
6 -12 " 	44%
12-18 " 	16%
18-24 " 	8%
24-30 " 	6%
30-36 " 	5%
más de 36 meses	3%

Dado que se trata de una muestra 10 veces superior a la - muestra, consideramos útil poder comprobar si las dos muestras pueden proceder del mismo universo. En otras palabras:

• Si, suponiendo que las dos muestras esten hechas al azar, podemos aceptar que las dos proceden de dos poblaciones que se comporten exactamente igual con respecto a este fenómeno.

Para comprobar este hecho, utilizamos el contraste T de -

Student, para la diferencia de medios.

INTERVALO	MARCA	N_N	N_K
0 - 6	3	7	45
6 - 12	9	8	110
12 - 18	15	4	30
18 - 24	21	2	20
24 - 30	27	2	15
30 - 36	33	1	13
+ de 36	39	1	8

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i N_i}{\sum N_i}$$

$$S^2 = \frac{\sum (X_i - \bar{X})^2 N_i}{\sum N_i}$$

$$\bar{X}_K = 12,5 \text{ meses}$$

$$\bar{X}_H = 14,3 \text{ meses}$$

$$T = \frac{\sqrt{\frac{n \cdot m}{n+m}} (a_1 - a_2)}{\sqrt{\frac{\sum_i^n (x_i - a_1)^2 + \sum_i^m (y_i - a_2)^2}{m+n-2}}} = 0,9$$

Lo que nos proporciona una abscisa de 0,9 para una t con seis grados de libertad. Cuyo nivel de significación es superior al 30%. Más que suficiente para aceptar la hipótesis -- (tablas de FISHER y YATES).

Aunque, el contraste T está ideado para distribuciones normales y muestras grandes (superiores a 30), la prueba es igualmente válida, aún suponiendo que la distribución no es normal.

Representando la distribución de KELLAWAY en papel WEI-BULL, veremos que la recta que más se ajusta es:

$$\ln \ln 100/100-F(t) = 1,59 \ln(t) - 4,4 \text{ (fig. 5; tabla IV)}$$

El contraste χ^2 para la bondad del ajuste, es en esta distribución de 6,30, que oscila entre 5-10% de nivel de significación, para una χ^2 con tres grados de libertad.

Podemos ver, según esto, que para el caso presentado por KELLAWAY, el mismo tipo de contraste, con análoga clasificación de intervalos, permite arriesgarse hasta niveles más ba-

$f_{OK}(t)$	$F_{OK}(t)$	$F_{EK}(t)$	$f_{EK}(t)$	Parametros	$\chi^2(f_{EK}-f_{OK})$
18	18	22	22	$\ln \alpha = 4,4$	
44	62	59	37	$\beta = 1,59$	6,30
16	78	80	21	$\sigma = 0$	3GLib
8	84	91	11		
6	92	96	5		
5	97	98	2		
3	100	100	2		

$$\ln \ln \frac{100}{100 - F(t)} = 1,59 \ln(t) - 4,4$$

TABLA IV

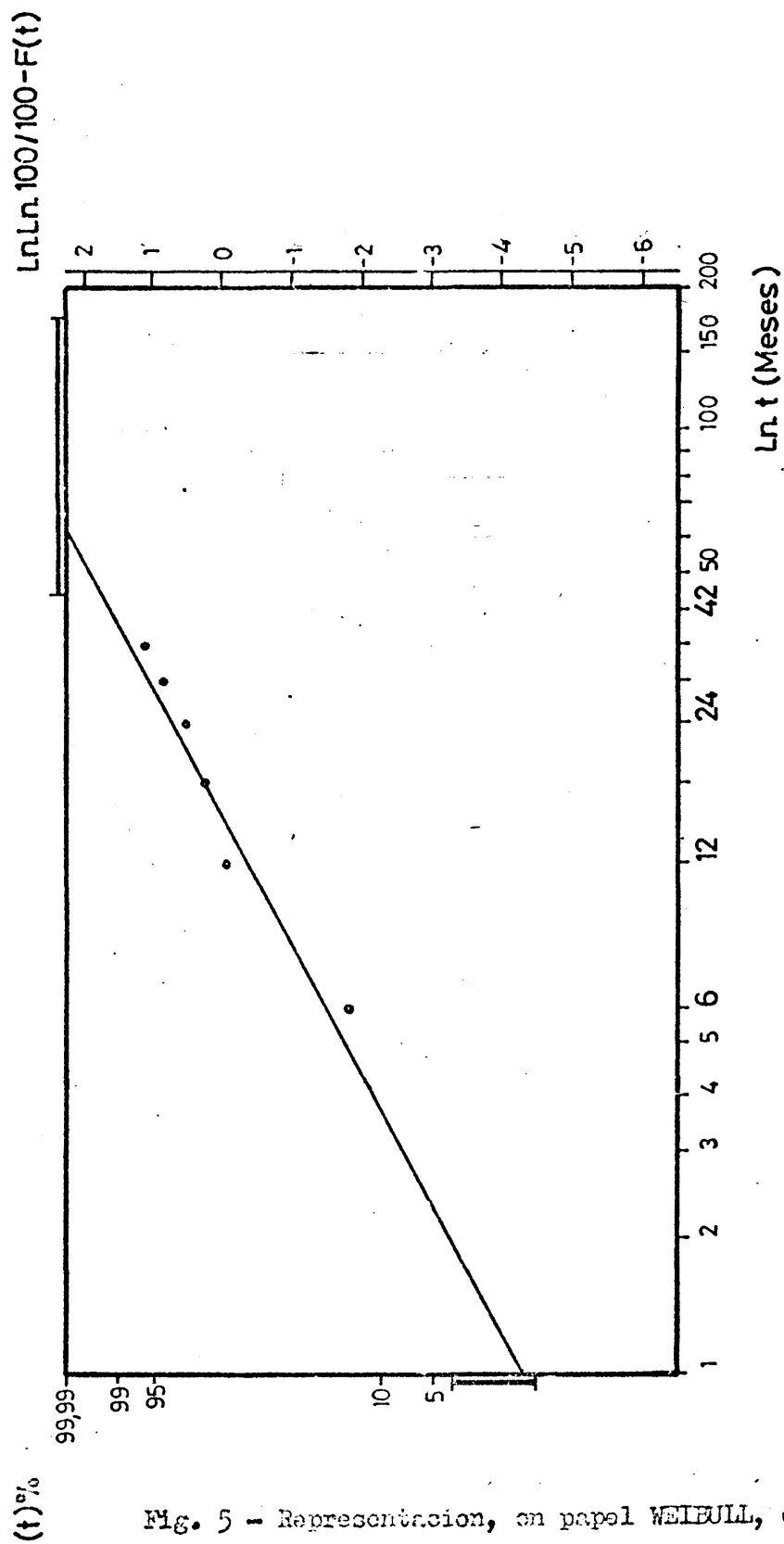
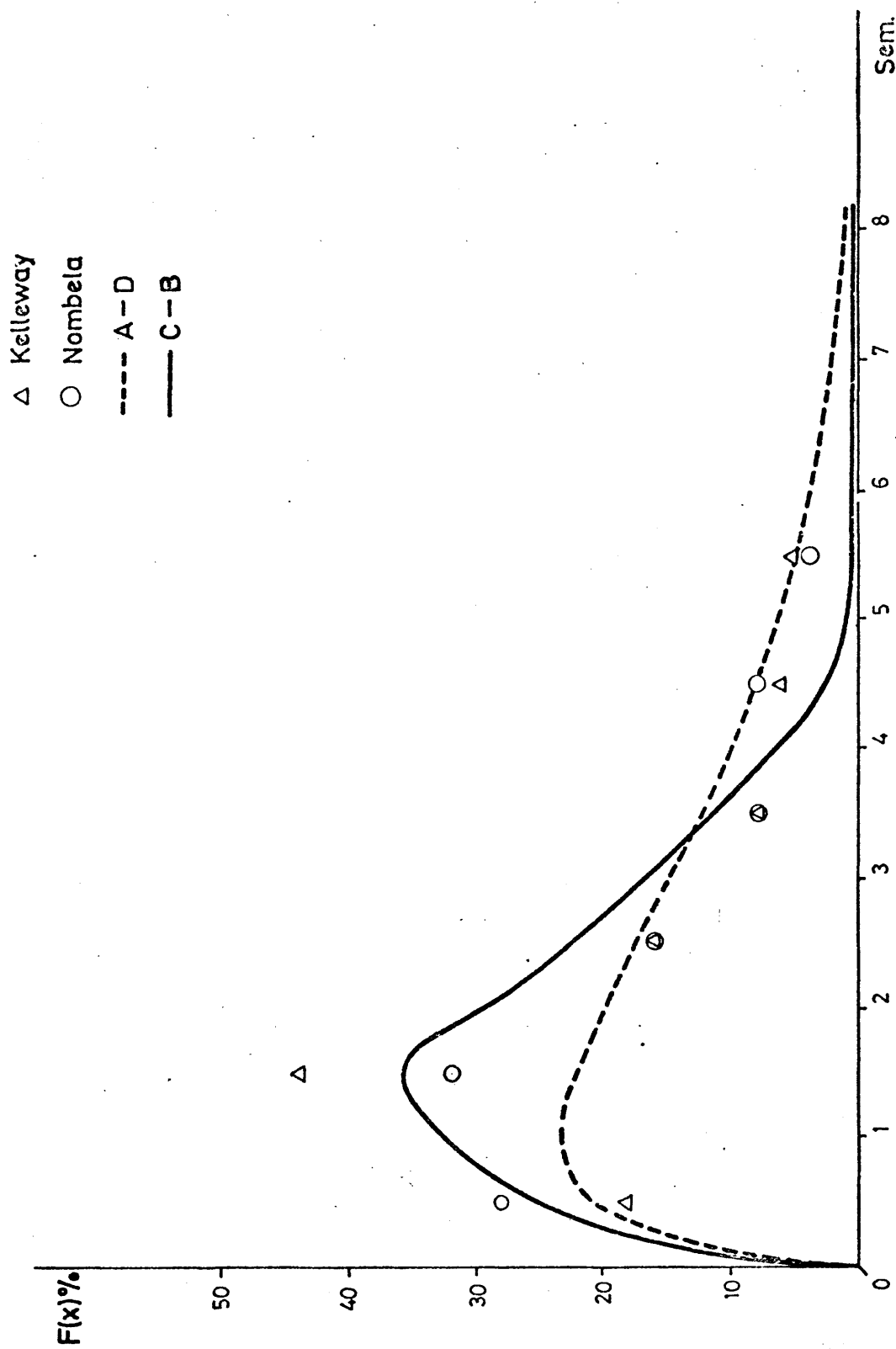


Fig. 5

Fig. 5 - Representacion, en papel WEIBULL, de



Comparación entre el campo limitado por las distribuciones ideales A-D y C-B y las distribuciones de Kelleway y la nuestra.

jos de significación, y aunque este caso puede ser más representativo por el tamaño de la muestra, el nivel es más que aceptable.

En nuestra ecuación:

$$Y = \beta \ln t - \ln \alpha$$

$$\ln \ln 1/(1-F(t)) = Y$$

Llamando a $1-F(t)$ probabilidad de que un niño sufra, el síndrome hipsarrítmico entre t y el momento de su muerte (in finito) al cual vamos a designar como P , tenemos:

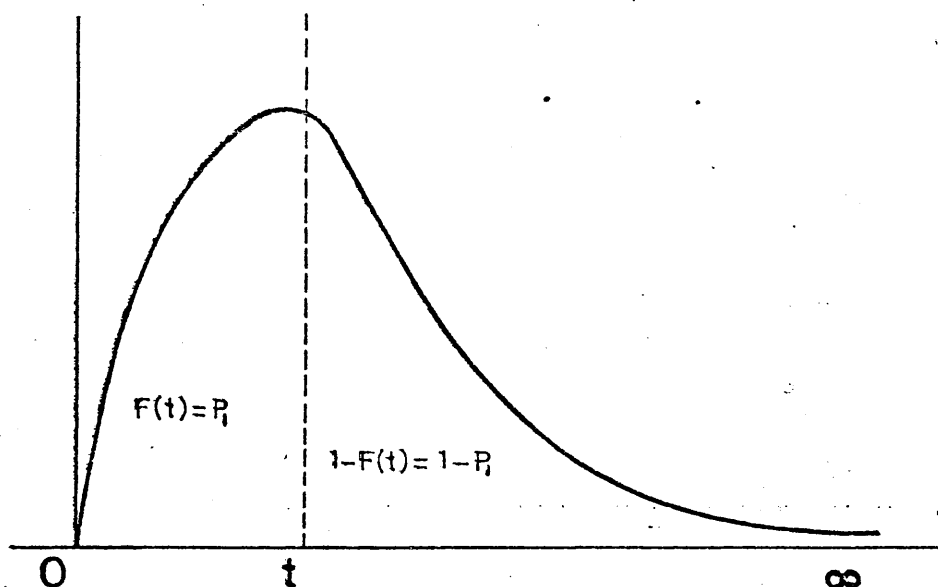
$$\ln \ln 1/P = \beta \ln t - \ln \alpha; \ln \ln 1/P = \ln t^{\beta/\alpha}$$

De donde:

$$\ln 1/P = t^{\beta/\alpha} \Rightarrow 1/P = e^{t^{\beta/\alpha}}$$

De donde

$$P = \frac{1}{e^{t^{\beta/\alpha}}}$$



RESULTADOS

TRAZADOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

En cuanto a la morfología del trazado electroencefalográfico, como puede verse, pueden ser divididos en tres grupos:

- 20 (80%) son trazados de hipsarritmia típica.
- 2 (8%) son hipsarritmias lentas.
- 3 (12%) son hipsarritmias con un discreto predominio de las ondas agudas.

Solo poseemos dos trazados de sueño:

Uno en la que la hipsarritmia se fragmenta, y otro en el que durante el sueño profundo la hipsarritmia, practicamente, desaparece.

Estos dos trazados fueron realizados con fines de diagnóstico diferencial, en dos casos en los que los antecedentes nos hicieron sospechar la posibilidad de que no se tratara de una hipsarritmia.

RETRASO PSICOMOTOR

Todos los casos presentaban mayor o menor grado de retraso psicomotor y en general, en nuestros casos, estaba en relación con el mayor o menor grado de lesión esperable del S.N.C. según la historia clínica descrita por los familiares.

ESTUDIO DE LAS CRISIS

De nuestros 25 casos, 14 (56%) presentaron algún otro tipo de crisis antes de que aparecieran las que se han considerado típicas de encefalopatía mioclónica infantil hipsarrítmica.

De estos 14 casos, 9 (36%) tardaron más de 15 días en presentar las crisis típicas.

Estos 14 casos tuvieron los siguientes tipos de crisis:

- 1 Crisis hipotónicas o atónicas generalizadas.
- 5 Crisis tónicas generalizadas.
- 6 Crisis tónico-clónicas.
- 2 Crisis adversivas tónicas.

Cinco de nuestros 25 casos tuvieron otros tipos de crisis, además de las consideradas típicas, durante el periodo de estado (20%). Estas fueron de los siguiente tipos:

- 2 Crisis tónicas (en dos ocasiones).
- 1 Crisis tónico-clónicas (Hemi ó bilaterales de predominio variables).
- 1 Ausencias.
- 1 Atónicas generalizadas.

Las crisis presentadas durante el periodo de estado, y que son consideradas más ó menos típicas, no son siempre iguales:

- Flexión de las cuatro extremidades, con ó sin flexión de la cabeza 6 (24%).

- Clonismos de miembros superiores con ó sin flexión de la cabeza 8 (32%).
- Clonismos consistentes en flexión de la cabeza 1 - (4%).
- Clonismos en extensión del tronco 1 (4%).
- Clonismos mixtos 5 (20%).
- Clonismos variables 4 (16%).

Factores desencadenantes de las crisis

Solo en dos ocasiones fueron discretamente aumentados en los momentos de empezar a dormirse.

En una sola ocasión fueron desencadenados por ruidos, según referencias de la familia, pero no fué constatado en el laboratorio.

En general, podemos decir que, en el periodo de estado, - las crisis en flexión son propias de los casos de comienzo más joven, mientras que las crisis en extensión son propias de los casos de comienzo más tardío. Este fenómeno ya ha sido señalado por GASTAUT y col. (53).

FACTORES DESENCADENANTES DEL SINDROME

En nuestros casos los factores desencadenantes de la aparición del síndrome pueden ser resumidos de la siguiente manera:

- Antecedentes neurológicos familiares. 6 (24%).
De estos 6, sólo dos tenían antecedentes epilépticos y
1 de oligofrenias.
- Hubo alteraciones durante el embarazo 6 (24%).
- Nacimientos distócicos 12 (48%).

En uno de ellos la distocia es un tanto dudosa y en otro la distocia es poco intensa, por lo que los casos con distocia franca son 10 (40%).

De estas distocias, presentaron cianosis 9 casos (36%), - del total, o lo que es lo mismo, 90% de los que presentaron nacimiento distócico.

- De estos 9 casos, 6 (24% del total), necesitaron reanimación con oxígeno.
- Traumas craneales previos a la aparición del síndrome ..
. . 1 caso (4%).

~~Al~~Alteraciones cromosómicas se observan en un caso (4%).

- Otras causas 16 casos (64%).

En este apartado se incluyen todas aquellas alteraciones que, si bien por ellas solas no son capaces de producir, normalmente, un tal síndrome, si pueden haber actuado como factores favorecedores del proceso (cambios bruscos de medicación, procesos infecciosos banales, etc.).

En muy pocos de nuestros casos se hicieron estudios radiológicos completos, y en los que se hicieron, fueron muy poco demostrativos.

Los estudios analíticos efectuados sólo en uno de nuestros casos demostraron una discreta alteración global del metabolismo aminoácido, caracterizada por aumento de la eliminación de éstos por orina.

No se realizaron estudios necrópsicos, ya que ninguno falleció durante el tiempo que estuvo con nosotros.

CONCLUSION FACTORES ETIOLOGICOS

Trauma obstétrico.....	10 casos (40%).
	1kern ícterus.
	1impétigo.
	1sífilis.
	3prematuros.
	4sin causas adyuvantes.
Malformaciones.....	1 caso (4%).
Alteraciones cromosómicas...	1 caso (4%).
Traumas craneales.....	1 caso (4%).
Infecciones S.N.C.....	3 casos (12%).
Criptógenas.....	9 casos (36%).
	1 sufrimiento de embarazo.
	1 cambio brusco de medicación.
	1 ligera distocia.
	1 fiebre al comienzo.
	5 sin causas adyuvantes.

FACTOR SEXO

En nuestro material encontramos un total de 16 casos del sexo masculino y 9 del sexo femenino, lo cual equivale a unos porcentajes del 64% para el sexo masculino y 36% para el femenino.

FACTOR EDAD

1) En el muestreo realizado por nosotros, la agrupación de frecuencias por trimestres nos da una máxima probabilidad de aparición entre los 3 y los 9 meses.

Tomando como intervalo el semestre, se obtiene una agrupación de frecuencias, que se ajusta a una distribución de WEIBULL cuyos parámetros, α , β y δ^2 , tienen los siguientes valores:

$$0,011 > \alpha > 0,034; \quad 1 > \beta > 1,75; \quad \delta^2 = 0$$

2) La probabilidad de aparición es creciente con la edad hasta los 6 meses, y decreciente a partir de aquí, según la ecuación:

$$P = \frac{1}{e^{(\delta^2/x^\beta)}}$$

3) El 99,99% de las probabilidades aparecen en un periodo que oscila entre 0 y 48 meses, como mínimo, y 0 y 180 meses como máximo

4) El 0,01% restante puede aparecer a cualquier edad a lo largo de la vida.

5) Para grandes muestras, (KELLEWEY 1.959) las cifras de -
aparición en el primer semestre son discretamente más bajas -
que las esperadas. Las del segundo semestre son algo más altas
que las esperadas.

6) No parecen existir grandes diferencias raciales en cuanto
a la frecuencia de aparición del síndrome.

DISCUSSION

Aunque, realmente, nada conocemos de qué mecanismos pueden haber participado en la aparición del síndrome en los casos llamados criptógenos, no encontramos justificable admitir ni para ellos, ni para los otros, un desencadenamiento por fenómenos de autoagresión, por las siguientes causas:

- 1º No encontramos en nuestro material unas cifras tan altas, como las señalan GASTAUT y col., de situaciones dirreactivas, ni cutáneas, ni de otros órganos, así como tampoco vemos que las señalen otros autores.
- 2º Las disritmias bioeléctricas observadas en las situaciones dirreactivas son, según nuestra experiencia, muy diferentes del trazado hipsarrítmico. Pareciéndose más en la gran mayoría de los casos, al trazado de hiperventilación obtenido en los casos de labilidad diencefálica inespecífica (ya que generalmente está formada por unas ondas monomorfas de 3 a 5 c/s. y que no suele pasar de los 100 mmv. de amplitud), que al trazado hipsarrítmico.
- 3º En cuanto a las disritmias observadas en los casos de shock anafiláctico, su aparición puede explicarse por varios caminos antes de recurrir a una agresión directa del S.N.C.:
 - a) Contracción vascular provocada por las aminas biogénas liberadas en la reacción antígeno-anticuerpo.
 - b) Penetración, a través del árbol vascular, de dichas aminas dentro del S.N.C., dónde podrían actuar directamente sobre las sinapsis.

Estos dos fenómenos son, a nuestro juicio más esperables

que la salida del antígeno y la entrada del anticuerpo dentro del sistema nervioso central, ya que el tamaño de las moléculas anteriores es mucho menor que el de éstas últimas, y por tanto atravesarían mejor la barrera hematoencefálica.

4º En cuanto a la prueba aducida por GASTAUT de que ciertos autores italianos afirman que el periodo que media entre la aparición de una lesión anatómica en el S.N.C. y la aparición de una E.M.I.H. secundaria, sea aproximadamente de 5 meses, nos parece que no es una prueba muy evidente si tenemos en cuenta los siguientes hechos:

- a) Los síndromes hipsarrítmicos secundarios más frecuentes son los originados por trauma obstétrico.
- b) La máxima frecuencia de aparición de la hipsarritmia sin diferenciar primarias ó secundarias, está hacia los 6 meses.

Esto quiere decir que si la causa de la hipsarritmia secundaria no fuera la autoinmunidad, el máximo de aparición del síndrome también seguiría estando alrededor de los 5 meses después de producirse la lesión primaria, al menos para los traumas obstétricos.

- c) No es posible decir, en otros casos, ni cuando apareció la lesión primitiva, ni que periodo, por tanto, media entre la aparición de ésta y la aparición del síndrome secundario. Por el contrario, en muchos casos, el periodo entre la lesión primitiva y el síndrome hipsarrítmico es brevísimo, no llegando, a veces, ni a la semana, como en uno de nuestros casos.

- 5º Los estados de espongiosis pura, encontrados en algunos casos de encefalopatía hipsarrítmica, no nos permiten, tampoco, decir que sea éste un fenómeno producido en vida. Ya que, según nuestra observación personal y según afirma GULOTTA (74) en su libro de neuropatología, suele tratarse de artefactos de manipulación, sobre todo - cuando la fijación se ha hecho con parafina.

En los casos en que es real, se trata de un fenómeno totalmente inespecífico que puede encontrarse en múltiples patologías.

- 6º Sólo están descritos estados espongiosos puros en 2 casos de POSER y LOW y en uno de MACCAGNANI (RADERMECKER 1.964) (52).

Las teorías antialérgicas sólo estarían mantenidas, realmente, por los hallazgos de REINSKOU, anteriormente expuestas.

Por otra parte, de nuestro estudio estadístico, se desprende que la Encefalopatía Hipsarrítmica es un proceso que puede - aparecer a cualquier edad, con una mayor probabilidad en torno a los seis meses de vida postnatal; pero no porque ésta sea una edad crítica al estilo de JOST, 1.967 (75), sino que se trataría de un proceso de espectro continuo de probabilidad, que se ajusta a una distribución determinada.

Dado el tipo de distribución a la que se ajusta (distribución de WEIBULL) y las características clínicas del síndrome -

(descritas en el capítulo correspondiente de esta tesis) cabe considerarle como un fenómeno de "Nacimiento y Muerte de equipos", ya que el encéfalo en este estado es incapaz de realizar las funciones que le son propias.

Dado el registro bioeléctrico observable en el que la perturbación es continua y se extiende a ambos hemisferios, el - gran voltaje, así como la imposibilidad de obtener respuesta a estímulos externos, nos hace suponer que se trata de una actividad global del sistema nervioso central, semejante en cuanto a su génesis a la actividad bioeléctrica normal, pero en una - situación en la que las neuronas, y por ende, el agregado neuronal, están mucho más exaltados que habitualmente. Es decir, en contraposición a la normalidad, el trazado hipsarrítmico sería la expresión de la actividad global del S.N.C. cuando este trabaja en situación de máxima inercia, y en el que la falta - de modificación a estímulos externos sería debida a la desafe-rentación funcional por excesivo "ruido" de fondo (oclusión).

Esta hipótesis está apoyada por los siguientes hechos bio-lógicos:

Los estudios morfológicos del S.N.C. del recién nacido han demostrado que en este estadio del desarrollo, en la corteza, sólo existe función neuronal, ya que la neuroglia apenas está desarrollada (BRIZZEE y col. 1.964)(76), (RABINOWITZ 1967)(78), (SCHERRER y col. 1967)(77). Además, hasta los cuatro meses de vida extrauterina se pueden encontrar masas de células totalmen-te indiferenciadas en torno al epéndimo de los ventrículos (RO-BACK y SCHERRER - 1935)(157).

Existe, al mismo tiempo, un escaso desarrollo de dendritas y axones, de forma que en la corteza sólo están desarrolladas - las dendritas apicales de las células piramidales, a las cuales les suelen faltar las expansiones paralelas a la superficie del encéfalo así como las vellosidades. No suelen encontrarse dendritas basales. Patrones mucho más retrasados e irregulares, - siguen las células estrelladas (PURPURA 1959 (79), 1962 (80), - 1965 (81), 1969 (82); NOBACK 1961 (83); MARTY y SCHERRER 1964 (84) FOX 1968 (85); GRUNER 1967 (86).

En cuanto a los axones, están prácticamente desprovistos - de colaterales (CAJAL 1910 (87), 1955 (88); TSENTAGOTHAY 1969 - (89); GRUNER 1960 (128). Además se encuentra escasa mielinización, según señala YAKOLEV - 1967 (91) en el humano, el cual señala, - asimismo, unos patrones relativamente rígidos de mielinización en relación con la funcionalidad.

Desde el punto de vista metabólico, se ha demostrado una intensa inmadurez metabólica de las células del S.N.C. en los primeros momentos de la vida extrauterina, de forma que este es -- prácticamente anaerobio (PARKAS B. 1970 (92); WINDLE 1967 (93); JILEK 1970 (94)).

Todos estos hechos tendrían las siguientes consecuencias:

La escasa existencia de conexiones interneuronales acarrea una baja excitabilidad del tejido, que además, se ve favorecida por el predominio de los potenciales inhibidores postsinápticos, sobre los excitadores (PURPURA 1967 (95); 1969 (82); VERLEY y - SCHERRER 1969 (96)).

Al mismo tiempo, la escasa distancia entre la neuronas --

(según SCHERRER 1967 (97)), hay una densidad tal de neuronas que llega a cerca de 2.000/mm cúbico) facilitaría la transmisión - por campo eléctrico estático, supuesto por CRAGG y TEMPERLEY - 1935 (98), y que se ha demostrado más tarde (1942) por ARVANITA KI (99) y posteriormente por otros muchos autores, BENET 1966 - (100), GRINNELL 1966 (101), GRUDDFEST y MAGNES 1951 (102), NELSON 1966 (103), y a la que JASPER 1969 (104) y PURPURA 1969 (105) conceden gran importancia en la propagación del fenómeno epiléptico.

Un fenómeno semejante estaría favorecido entre los axones, dada la falta de mielinización y la baja velocidad de conducción condicionada por la misma (MARTY 1967 (106); BERGLAND 1960 (107)).

El metabolismo anaerobio, hace que la célula produzca poca energía, por lo que si la membrana es normal, como supone PURPURA 1967 (95), consumirá una elevada cantidad de A.T.P. para el mantenimiento de su estabilidad (según cálculos de KEINES y MEISSEL - (WOODSBURY 1965 (103) el consumo de la membrana para mantener su estabilidad es, aproximadamente, el 35% de la energía producida - en respiración aerobia) por lo que al tener poca energía para consumir, serán membranas muy fatigables.

Además, el nivel de neurotransmisores (WOLLEMAN 1972 (109) es bajo (TOWER, 1969 (110)), por lo que las diferencias entre sueño y vigilia son muy escasas desde el punto de vista del E.E.G. (HIMWICH y col. 1967 (111)).

Todos estos hechos hacen que en el cerebro inmaduro no puedan aparecer mecanismos de defensa contra los fenómenos ictales, como se han descrito en el cerebro del adulto (SHARPLES 1969 (112)).

Este sistema, que así resulta ser poco excitable, aumenta --

rápida^{mente} su excitabilidad en cuanto alguno de los parámetros cambia (PURPURA, 1.969) (82), siendo, sobre todo los traumas - que rompan los axones los que más influyen por la hiperplasia - de colaterales retrógradas que producen (CAJAL, 1.955) (88).

CLARE y col. en 1.955 (113), CREUTZFELD y col. 1.963, 64, 66, 66 a y b (1.969), (114),(115),(116),(117),(118),(119), ANDERSON y col. 1.964 (120), ELUL 1.968 (121), han demostrado que la actividad E.E.G. traduce la actividad de las células corticales, señalando, además, que son los potenciales postsinápticos y los componentes lentos del potencial de acción los que más influyen en su integración.

BREMER, en 1.949 (122), sostenía que la actividad registrable en el E.E.G. de scalp era la expresión cortical de la actividad integradora global del S.N.C. cuando este trabajaba en condiciones de mínima inercia. De esta forma, cualquier perturbación inducida en una parte del sistema, se amortigua rápidamente por difusión entre sus componentes, sin producir grandes alteraciones en el mismo.

Esta situación de funcionamiento en condiciones de mínima inercia en el S.N.C. normal, ha sido demostrada por ELLINGTON y cols. (1.967) (123) trabajando con potenciales evocados en cerebros inmaduros. Estos investigadores llegan a la conclusión de que en un cerebro en normalidad, al inducir un potencial evocado, este produce, en cualquier punto del mismo, una serie de desviaciones positivas y negativas de la línea de base, cuya suma algebraica tiende a cero.

Según esto, el E.E.G. registrable en las distintas edades,

en situaciones normales, hasta llegar a la maduración, sería la expresión de la actividad integradora del S.N.C. en el estado - de mínima inercia condicionada por el estado madurativo, en cada una de esas edades, y cuyo registro evolutivo ha sido descrito por muchos autores (SAMSON DOLLFUS (124); DREIFUS BUSSAE (125); PARMELEE (126), KELLAWAY (137)).

En el curso del desarrollo ontogénico postnatal las neuronas, sobre todo las corticales, adquieren un mayor número de conexiones por aumento tanto del número de dendritas y su longitud, cómo del tamaño y número de las colaterales axonales (LE ROY 1939 (127); GRUNER 1960 (128); SCHOLL 1956 (129)).

Al mismo tiempo aumenta la velocidad de conducción de los axones por aumento de las capas de mielina (108), y aumenta el número de fibras mielinizadas (91), (97). Disminuye la fatigabilidad sináptica por aumento del nivel de neurotransmisores (HIM-- WICH 1967 (112); RICHTER 1967 (130); FARKAS B. 1970 (92); menor fatigabilidad membranal por aumento de la formación de A.T.P. - al hacerse el metabolismo más aerobio (RICHTER 1.967 (130); HYDEN 1967 (131) y al mejorar las relaciones neuronogliales, que al mismo tiempo que mejoran el metabolismo neuronal, aumentan la distancia entre las neuronas (SHERRER 1967 (77); VERLEY 1967 -- (132), disminuyendo la probabilidad de transmisión efáptica, ha biéndose demostrado la limitación de las áreas reflexógenas de la porción periférica del soma, así cómo el área de difusión del estímulo en el S.N.C., en el curso del desarrollo por MINKOUSKI 1.956 (133).

Por otra parte, (RICHTER (130) señala que la maduración de

los sistemas enzimáticos se hace en etapas y bajo la dirección de los sistemas hormonales (sobre todo tiroxina y esteroides - suprarrenales).

La maduración de todos estos parámetros no se hace de forma correlativa ni al unísono en todas las regiones del encéfalo, y este fenómeno, según FARKAS BARGETON (1.967) (134), permite una mejor comprensión de la vulnerabilidad regional selectiva del S.N.C., dejándonos entrever las razones por las cuales un mismo factor patógeno produce alteraciones diferentes según que actúe sobre los centros nerviosos de un cerebro maduro ó - en los de un cerebro en vías de desarrollo.

Los parámetros fundamentales de la maduración metabólica celular están constituidos, según PORTER 1.961 (155), por el - desarrollo del Retículo endoplasmático y los mitocondrios.

Según FILIKONOFF (1.929) (156) las neuronas llegan a alcanzar, 2.000 veces el volumen inicial y el volumen de las prolongaciones dendríticas, de algunas de ellas, llega a ser mil veces el del soma. De forma que, en el adulto, hay unas 90 neuronas por mm. cúbico (SCHERER 1.967) (77).

Las primeras neuronas maduras se ven a los 3 años. El aspecto de la corteza se parece a la del adulto, por primera vez, a los 8 años (DEKABAN, 1.959) (63).

El aspecto adulto total no se obtiene hasta la pubertad.

Algunos parámetros madurativos se prolongan en estado incompleto hasta muy avanzada edad en el hombre; así la mielinización

zación de las capas de axones tangenciales de la corteza no está completa, por lo menos, hasta la cuarta década de la vida (91).

A nuestro juicio, los resultados estadísticos por nosotros obtenidos, está muy relacionados con los hechos que acabamos de exponer:

1º La aparición de la hipsarrítmia sería muy improbable en los primeros momentos de la vida extrauterina dada la escasa excitabilidad de las neuronas existentes, la escasa interrelación neuronal y el predominio de los I.P.P.S. sobre los excitadores, por muy intensa que fuera la agresión al S.N.C.

2º La probabilidad de aparición de este síndrome sería más alta a medida que aumenta la interrelación neuronal, de forma - que entre los tres y los nueve meses coincidirían un número suficientemente elevado de interconexiones neuronales, con un desarrollo metabólico (enzimático y relación neuroglial) lo suficientemente bajo como para no poder resistir un cierto nivel de Stress, permitiendo así la difusión de una inestabilidad bioeléctrica suficientemente intensa.

3º A partir de este periodo la resistencia al Stress aumentaría como consecuencia del aumento del desarrollo enzimático - que permitiría la aparición de mecanismos de defensa frente al fenómeno ictal (aumento de la reserva de fosfágenos que permiten a la membrana una mayor estabilidad iónica, aumento de enzimas destructoras de neurotransmisores) (Mc. ILWIN, 1.969 (135)).

Este aumento de la capacidad de resistencia sería cada vez mayor y haría por tanto, más improbable la aparición de tal si-

tuación, que podemos considerar cómo de fracaso total de la capacidad integradora del S.N.C., sobre todo de telencéfalo y diencéfalo que son los estratos más inmaduros al nacimiento.

4º La posibilidad de que una tal situación bioeléctrica - apareciera, existiría a lo largo de toda la vida, pero bajo la acción de cada vez más intensos trastornos metabólicos del agregado neuronal.

Están descritos casos de trazado hipsarrítmico en el adulto por LOPES y FILHO en 1.960 (136).

5º De hecho, la probabilidad relativa es inferior al 3% - cuando la edad del niño es superior a tres años y medio (KELLEYWAY, 1.959 (132)). En esta edad ya ha aparecido sobre sus áreas habituales el ritmo alfa del E.E.G. (KOOL, 1.971 (138); SMITH 1.941 (139); LINDSLEY, 1.939 (140); etc.).

La ecuación obtenida por nosotros está muy en relación con la cuantificación obtenida de algunos parámetros madurativos - del S.N.C., así HIMWICH 1.967 (112), publica un trabajo en el que demuestra que en ratas, conejos y gallinas se encuentra una relación fija entre el contenido de aminas de su encéfalo (ya - completo, ya por partes) en tantos por ciento del contenido del adulto y la edad en días del animal, según la ecuación: (sobre - todo para serotonina y noradrenalina):

$$C = b \times t^m \quad C = \text{mgs. de amina} / \text{gr. de tejido seco} (\#)$$

(#) expresado en % del contenido del adulto.

b = constante

m = constante > (Dependen de la especie)

t = edad en días del animal.

Este aumento es correlativo con la maduración del E.E.G. de la especie, tomando cómo modelo el aumento de la diferencia entre el trazado de sueño y el trazado de vigilia hasta llegar a los trazados típicos del adulto.

La probabilidad de aparición de la hipsarritmia es:

$$P = \frac{1}{e^{(t^{\alpha/\beta})}}$$

t = edad en meses

β = constante que oscila entre 1 y 1,75

α = constante cuyo valor oscila entre 0,011 y 0,034

Es decir, si la maduración del encéfalo sigue los mismos parámetros generales en todos los vertebrados, el ln de la probabilidad de la aparición de la hipsarritmia es inversamente - proporcional al aumento de aminas biógenas en el encéfalo, sobre todo a partir de los seis meses.

SCHMIDT, 1.926 (90), señalaba el contraste entre la cifra, poco variable, de aminoácidos libres en el encéfalo a lo largo de la evolución ontogénica con la cifra progresivamente creciente de ácido Gamma-aminobutírico, paralelo al aumento de glutámico descarboxilasa.

Por otra parte, FESSARD, en 1.972 (141), señala que las cifras de crecimiento del encéfalo son más intensas durante el primer año de vida, según el siguiente esquema:

Feto a término - peso del encéfalo igual al 25% del peso del adulto.

A los 6 meses de edad - peso del encéfalo 50% del peso del adulto.

A los 12 meses de edad - 60% del peso del adulto.

A los 2½ años - 75% del peso del adulto.

A los 5 años - 90% del peso del adulto.

A los 10 años - 95% del peso del adulto.

La fase de crecimiento rápido se realiza en su mayor parte a expensas del aumento del volúmen del cuerpo neuronal y las dendritas, con gran almacén de agua, mientras que se desarrollan - muy poco todos los organelos intracelulares (como señalabamos - anteriormente).

TIMIRAS, 1.969 (142) asegura que el cerebro de rata presenta su máxima sensibilidad al electroshock al final de su fase de crecimiento rápido.

Estos hechos que acabamos de señalar, junto a los anteriormente expuestos, nos permiten comprender, más completamente, las causas de la máxima excitabilidad del S.N.C. humano a los seis - meses de vida extrauterina.

Para grandes muestras (KELLEWAY, 1.959) (32), se encuentra una cierta disarmonía entre la cifra de hipsarritmias esperada y la observada, siendo la primera discretamente superior a la - segunda en el primer semestre, y ligeramente inferior a ésta en el segundo.

Cómo esta distribución es diez veces superior a la nuestra, hemos de considerar su mayor representatividad, y por tanto, si nuestro modelo teórico es cierto, debemos pensar en la existencia de algún factor que estabiliza al sistema nervioso más allá de sus posibilidades, durante la mayor parte del primer semestre, dado su grado de maduración.

Si este factor existe, debe cesar entre el tercero y el - sexto mes, con lo que el aumento de la frecuencia, más allá de - las cifras esperadas, en el comienzo del segundo semestre, serían debidas a un efecto rebote (hiperexcitabilidad por cese del factor estabilizante).

Este factor que cumple esta serie de características impuestas, está constituido, a nuestro juicio, por la secreción de la suprarrenal fetal.

Esta suposición viene apoyada por los siguientes hechos:

1º La alta relación entre el S.H.C. y la cápsula suprarrenal fetal, cómo lo demuestra el hecho de que los fetos anencéfalos presentan una atrofia suprarrenal muy intensa, cómo ha sido constatado por muchos autores (TUCHMANN y DUPLESSIS, 1.959) -- (143), y como hemos podido comprobar personalmente (fotografías adjuntas).

2º Según señala ZACHMANN 1.971 (144), no hay ninguna época de la vida en la que el nivel de cortisol libre en sangre sea - tan alto, por unidad de superficie, cómo en los primeros meses de vida, a lo que contribuyen, según él, los siguientes hechos:

a) Secreción aumentada del mismo por la existencia de la - suprarrenal fetal.

b) Baja capacidad funcional del hígado, que tiene tres consecuencias:

I) Poca producción de proteínas, que permiten que el - cortisol vaya libre en sangre, que es su forma metabólicamente activa, en lugar de ir conjugado con las proteínas del plasma, que es su forma de transporte en el adulto.

II) Baja conjugación del cortisol con el ácido glucurónico, forma habitual de inactivación del mismo y en la que es eliminado por el riñón. Al no ser eliminado permanecería más tiempo del habitual en sangre.

III) Estos hechos hacen que el cortisol sea difícilmente determinable en estas edades y que realmente sólo pueda ser medido por métodos fluorométricos.

c) Sabemos desde los trabajos de SOREL y DUSAUCI-BAULOGE - 1.957 (30), que la hipsarritmia cede al A.C.T.H. y a - los corticoides, única medicación de resultados positivos.

d) VERNADAKIS y TIMIRAS, 1.967 (145), han demostrado, en - trabajos experimentales, que los corticoides aumentan -

el contenido de colinesterasa en la médula de feto de rata.

- e) CASPER y col., 1.967 (146) y VALCANA y col. 1.967 (147) han demostrado que los esteróides suprarrenales aumentan la síntesis de lípidos y cerebrósidos en el cerebro del feto de rata.
- f) TIMIRAS y WOODBURY (1.952, 1.954, 1.963, 1.965) (148), (149), (150), (151), han demostrado, en experimentos con electroshock, que los esteróides suprarrenales, y sobre todo el cortisol, se comportan como estabilizadores membranales de la neurona, facilitando la restitución de las cifras normales de electrolitos a ambos lados de la misma. A resultados muy semejantes llegaron TORDA y -- WOOLF en 1.952 (152).
- g) La suprarrenal fetal desaparece entre los tres y los cinco meses de vida postnatal (BOTELLA, 1.955) (153).

JILECK (94) sostiene que la resistencia del S.N.C. fetal a la anoxia se debe a la baja proporción de metabolismo aerobio que existe en él. Esto haría que la célula se fuera adaptando progresivamente al descenso de O_2 bajando su nivel metabólico, sin producir lesiones irreversibles en sus organelos intracelulares, entre otras causas porque están muy poco desarrollados.

Por comparación, podemos suponer que, dada la baja capacidad de reacción metabólica de la neurona fetal ante los fenómenos ictales, probablemente ocurre que el agregado neuronal se deja arrastrar por este hacia una forma de equilibrio muy desplazada, con una enorme inercia de todos los sistemas y que real

mente representa la mínima posible dadas las circunstancias. - Lo cual llevaría a un aumento del consumo de energía por parte de la membrana, que no sería el suficiente para detener el fenómeno.

Es decir, que el origen de la hipsarritmia sería el desacoplamiento entre la capacidad de excitación y la capacidad de adaptación metabólica del agregado neuronal, que trae como consecuencia, ante un aumento de la primera, una falta de respuesta, ó una respuesta insuficiente, de la segunda y obliga al - agregado neuronal a trabajar en una situación de cada vez mayor inercia hasta encontrar una situación de equilibrio.

Esta concepción del síndrome hipsarrítmico explica:

Que pueda aparecer por múltiples causas, siempre que estas alteren, por cualquier mecanismo, la estabilidad membranal del agregado neuronal actuando sobre cualquiera de los dos parámetros expuestos.

Que pueda aparecer tanto en cerebros sanos como en cerebros enfermos.

. Que se asocie tanto a lesiones focales como a lesiones difusas, y más corrientemente a estas últimas; sobre todo si son de tipo metabólico, porque actuarían, ó pueden actuar, sobre los dos parámetros (aumentar el primero y disminuir el segundo).

La acción beneficiosa de las hormonas suprarrenales (cortisol) se debería a que disminuyen el primer parámetro actuando sobre el equilibrio electrolítico. La acción del A.C.T.H. -

sería igual, pero por doble camino: una acción directa (demostrada por MILLICHAP (158) y una acción indirecta aumentando la secreción esteroidea suprarrenal. Por esto, para conseguir con esteroides la misma acción que en el A.C.T.H. hay que utilizar dosis mucho más altas que en las terapéuticas habituales (BERNARD, 1.964) (154)).

Una vez instaurada la hipsarritmia, el desarrollo posterior de la célula no sería bueno por dos razones:

Primero: La célula no dispone de la suficiente energía para continuar su desarrollo morfológico y enzimático al ritmo preciso.

Segundo: Porque éste desarrollo ya no se hace en el debido sentido al no recibir las células la correcta información del medio, dado el alto grado de "ruido de fondo" que ocluye la normal llegada de la misma, dificultando así la normal cronología del desarrollo regional del encefaliolo.

Al no ser la hipsarritmia un fenómeno crítico, sino un fenómeno adaptativo, los enfermos no están en coma y no pierden sus ritmos de vigilia y sueño, pero están arreactivos ó hiporreactivos.

Cuanto más tiempo permanezca esta situación tanto más se habrá perturbado el desarrollo cronológico seriado de los distintos parámetros madurativos y al mismo tiempo se habrá impedido el desarrollo de la plasticidad del encéfalo inmaduro, por lo que las secuelas serán tanto más intensas, ya que para que esta última se desarrolle se precisa la integridad de las áreas

no lesionadas.

Si el niño no muere por una causa intercurrente la hiparritmia desaparece y deja paso al periodo de secuelas en un tiempo de 2-3 años, cuando la enfermedad no ha sido tratada - (GIBBS) (73). Este fenómeno se explicaría teniendo en cuenta - que, aunque desordenada y lentificada, la maduración va a continuar y el progreso del metabolismo aerobio va a proporcionar a la célula un mejor antigobierno de la permeabilidad de su membrana.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De lo expuesto en capítulos anteriores, podemos deducir:

1º) La Encefalopatía Mioclónica con Hipsarritmia es un síndrome electroclínico inespecífico originado por múltiples causas que afectan al S.N.C. y que disarmonizan la capacidad de - excitación y la capacidad de adaptación metabólica.

2º) Su probabilidad de aparición es creciente con la edad hasta los seis meses, a partir de los cuales es decreciente, - según la ecuación:

$$P = \frac{1}{e^{(t^{\alpha/\beta})}}$$

e = Base de los logaritmos naturales.

t = edad en meses .

α = Constante cuyo valor oscila entre 0,011 y 0,034.

β = Constante cuyo valor oscila entre 1 y - 1,75.

3º) Puede aparecer, por tanto, a cualquier edad, siendo - su probabilidad relativa menor del 3% a partir de los 3½ años, y menor de 0,01% a partir de los 15 años.

4º) Parece ser, según estos datos, que la causa sería un fracaso global del S.N.C. O mejor, fracaso de la capacidad de integración de los circuitos diencéfalo-teleencefálicos, cuya mayor probabilidad de aparición está en el primer año de vida,

sobre todo en torno a los 6 meses, por ser periodo en el que - concurren la mayor excitabilidad con la menor capacidad de adaptación metabólica del S.N.C., relativos, como consecuencia del enorme aumento de las conexiones interneuronales y la poca maduración de los organelos intraneuronales.

5º) Su probabilidad de aparición parece ser discretamente menor de la esperada para el primer intervalo (seis meses). Y discretamente mayor de la esperada, para el segundo. Hecho que nosotros atribuimos a la existencia de la suprarrenal fetal.

BIBLIOGRAFIA

1) GASTAUT (H), SALTIEL (J), RAYBAUD (O), PITOT (M), et -
MEYNADIER (A):

A propos du traitement par l'A.C.T.H. des encephalites myo-
cloniques de la premiere enfance avec dysrythmie majeure (Hyp-
sarrythmia).

Pediatrie, 1.959 - 14 - 1, 35.

2) GIRAUD (P), SOULAYROL (R):

Place et signification des crises convulsives dans les en-
cephalopathies croniques.

Pediatrie, 1.960, 15, 259.

3) GIBBS (E), FLEMING (M) and GIBBS (F):

Diagnosis and Prognosis of hypsarrythmia and infantil spasms.

Pediatrics - 1.954, 13, 66.

4) LOW (N.L.):

Infantile spasms:

Pediatrics. Clinics of North America 1.960 - 7 -2. 373.

5) LOW (N.L.), BOSMA (J.F.), ARMSTRONG (N.O.) and MADSEN -
(J.A.):

Infantil Spasms With Mental Retardation. I. Clinical obser-
vations and dietary experiments.

Pediatrics - 1.958, 22, 1153.

6) LOW (N.L.): Infantil spasms with mental retardation. -
II. Treatement with cortisone and adreno-corticotrophine.

Pediatrics - 1.958, 22, 1165.

7) LOW (N.L.), BOSHA (J.F.), ARVSTRONG (N.D.):

Studies on Phenylketonuria. Part. 6. E.E.G. Studies in phenylketonuria.

Arch. Neurol. Psych. 1.957, 77, 359.

8) BOWER (B.D.):

The triptophan load test in the syndrome of infantile spasms with oligophrenia.

Proc. Royal Soc. Med. 1.961, 54, 540.

9) BOWER (B.D.) and JEAUVONS (P.M.):

Infantile spasms and Hypsarrythmia.

E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1.959, 11, 605.

10) BOWER (B.O.) and JEAUVONS (P.M.):

A case of phenylketonuria presenting with infantile spasms and hypsarrythmia.

E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1.960, 12, 543.

11) MIRIBEL (J) and PIRIER (F):

Effect of A.C.T.H. and adrenocortical Hormones in juvenile Epilepsy.

Epilepsia. Fourth series - 1.961 - 2 - 345.

12) MARTIN (F):

Septième partie: Physiopathogenie. En l'encephalopathie Myoclonique Infantile Avec Hypsarrythmie -P. 169-.

GASTAUT y col. Ed. 1.964 - Masson y Cie. Paris.

13) REINSHOW (P) (Citado por MARTIN):

Preliminary report on the finding of precipitating antibodies against an extract of human brain tissue in infantile spasms with hypsarrythmia.

Acta Pathol. Microb., Scand 1.961 - 52, 4, 399.

14) FOIS (A), ROSENBERG (C.M.) and GIBBS (F.A.):

The E.E.G. in phenylpyruvic oligophrenia.

E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1.955 - 7 - 569.

15) PAMPIGLIONE (G), and PAPATHEOFILOU (R):

Some E.E.G. observations in young children with phenylpyruvic oligophrenia.

E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1.961 - 13 - 1, 143.

16) MOZZICONACCI (P):

Spasmes infantiles et phenylcatonurie. Journees Pediatriques (Paris 1.959).

Citado por RADERMECKER 1.964.

17) SALAMON (G), COMBALBART (A) et FAURE (J):

VI Semiologie Radiologique. L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarhythmie.

GASTAUT y col. Ed. MASSON Cie. 1.964 - Paris.

18) FRENCH (J.H.), O'BRIEN (D) and GREUTER (B):

Pyridoxin dependency in the sindrom of infantile Nioclonic Seizures.

Neurology 1.962, 12, 4, 304.

19) ANDRE-THOMAS et SAINT-ANNE DARGASSIES. Etudes neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Paris. Masson et Cie. Editeurs. Olivier Perrin, Editeur, 1.952.

20) BAUMAINOIRE-ROGER (A) et GUEDISCHE (A):

Syndrome de West et de Lennox. Etude comparative.

Pediatriche Fortbildungskurse für die PRAXIS - vol. 26
pp. 57-80 - 2 Auflage - 1.972.

21) LENNOX: Citado por BAUMAINOIR-ROGER (20).

22) MARCUS: Citado por BAUMAINOIR-ROGER (20).

23) LARROCHE (J.CL.):

Maturation morphologique du système nerveux central: ses rapports avec le développement pondéral du fœtus et son âge - gestationnel.

En MINKOUSKI A. Regional Development of the Brain in Early Life.

P-247. Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburgh.

24) DREYFUS-BRISSAC (C), et BLANC (C):

Electroencephalogramme et maturation cerebrale.

Encephale - 1.959. 45. 203.

25) MINKOUSKY (A):

Development of de Nervous System during early life.

En FRANK FALKNER Ed. Human development -251- SAUNDERS - W.B., Comp. Publ. 1.966. PHYLADELPHYA. LONDON.

26) SAMSON DOLLEFUS (D):

L'Electroencephalogramme du premature jusqu'a l'âge de-trois mois et du nouveau-né à terme.

Tesis Doctoral. Paris. Fac. Med. 1.955.

27) GIBBS (F.A.) and GIBBS (E.L.):

Atlas of Electroencephalography.

Vol. 2. Epilepsy, Addison - Wesley Pub. Co. Reading. Mass 1.952.

28) GASTAUT (H) et ROGER (A):

Etude electroencephalographique des convulsions infantiles.
Pediatrice - 1.953 - 8, 603.

29) HESS (R) et NEUHAUS (TH):

Das Elektroencephalogramm bei Blitz-Nick und Salaam Krämpfe und bei anderen anfallsformen des Kindesalters.
Archiv. für Psychiatrie, 1.952, 189, 37.

30) SOREL (L) and DUSSAUCY-BAULOGUE (A):

A propos de 21 cas d'hypsarrhythmia de GIBBS. Treatment speculatoire par l'A.C.T.H.
Rev. Neurol. 99. 136, 1.958.

31) GASTAUT (H):

Preamble.

En L'Encephalopathie Myoclonique infantile avec hypsarrythmia. P- 1.
GASTAUT et cols. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

32) GASTAUT (H) et GRIMAUD (P):

II Epidémiologie.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarrythmia. P - 20.
GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

33) GASTAUT (H) et ROGER (J):

VI Semiologie Neurologique.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarrythmia. P - 36.
GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

34) LENNOX (W.G.):

Epilepsy an related disorders.

2 vol.; p. 1.168.

Ed. Little - Brown - BOSTON 1.960.

35) GUIRAUD (P), BERNARD (R) y GASTAUT (H):

Les convulsions de L'enfance, étude clinique et pathogenique.

Pediatrie - 1.960, 15, 259.

36) NEWNHAM: Citado por GASTAUT (H).

37) MATTHES (A):

Die Blitz, Nick, und Salaam. Krämpfe und ihre prognose. -
Monatschrift. Kinderheilkunde., 1.954, 102, 68.

38) DONGIER (S), CHABERT (F) et CHARLES (C):

III Semiologie psiquiatrique y psychometrique des E.M.I.H.
En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypsar^uryth^u
mia. P - 53.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

39) BATINI (C):

Citado por GASTAUT: Semiologie Electrografique en periodo
d'evolution. (40).

40) GASTAUT (H), ROGER (A), REGIS (H) et OUANCHI (S):

Semiologie Electrografique.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypsar^uryth^u
mia. P - 65.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

41) VALLAT (J.N.) et LEPETIT (J.M.):

Encephalopathie de la premiere enfance avec Hypsarrythmia, au avec dysrythmie rapide d'ailleur Proxistique, Etude électro-clinique et therapeutique (A.C.T.H. Retard).

Rev. Neurol. 1.959. 101 - 6 - 708.

42) SAMSON DOLLFUS (D):

Aspects électrocliniques des crises enregistrées chez des enfants présentant un tracé d'hypsarrythmie. Rev. Neurol., 1958 99, 126.

43) TOGA (M):

Semiologie Biologique.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypsarrythmia. P-94.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

44) GRABAR: Citado por Toga (43).

45) ZELLWEGER (H) et HESS (R):

Familiare blitz-nick und salaam krampe. Helvetica Paediatrica Acta. 1.950. 5. 85.

46) BERNARD (J), BLANC (C), BAUDEY (J) et REBUFAT-DESCHAMPS (M):

Hypsarrythmie et spasmes en flexion. En Rayons X, Radioisotopes et E.E.G. dans l'épilepsie. Suppl. n° 17, E.E.G. and clin. Neuro-Physiol., pp. 93. Masson et Cie., édit., 1.960.

47) VAZQUEZ (H.J.) y TURNER (M):

Epilepsia en Flexion Generalizada.

Archivos Argentinos de Pediatria, 1.951, 35, 5, 111.

48) JANZ (D) y MATTHES (A):

Die propulsive Petit Mal Epilepsies. Klinik und verlauf -
der sogenannte Blitz-Nick und Salaamkrämpfe.

Bibliotheca Paediatrica, fasc. 60. Karger. édit., 1.955 -
Basilea.

49) PAMPIGLIONE - 1.960: Citado por SALAMON (51).

50) AICARDI (J):

Les Spasmes en Flexion du nourrisson.

En Actualites Pediatriques. Lelong ed. Doin (Paris) 1.959.

51) SALAMON (G), COMBALBERT (A) et FAURE (J):

Semiologie Radiologique.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypersar_rhythmia. P-99.

Gastaut y col. Masson et Cie. Paris. 1.964.

52) TROJABORG (W) y PLUM(P):

Treatment of hypersar_rhythmia with A.C.T.H. Acta Pediat. -
(UPSALA) 1.960, 49, 5, 572.

53) MILLICHAP (J.C.), BICKFORD (R.G.), KLASS (D.W.) et BACHUS (R.J.):

Infantil Spasms, hypersar_rhythmia and mental retardations. A
study of etiological factors in 61 patients.

Epilepsia, Fourth Series, 1.962, 3, 2, 188.

54) RADERMECKER (J), TOGA (M) et GAUZZI (G.C.):

Sexieme Partie.

Etude Anatomo-Pathologique.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypsarhythmia. P-150.

GASTAUT y col. Masson et Cie. Paris. 1.964.

55) PEIFFER (J):

Morphologische Aspekte der Epilepsien. Springer (BERLIN).

1.963. Citado por RADERMECKER (54).

56) GESELL (A):

Infant behavior, its genesis and growth. Mac. Graw Hill.

N.Y. Edit. (p-343) 1.934.

Citado por MARTIN (12).

57) LEDERER (M):

Beitrage zur Kenntniss der Nickkrämpfe.

Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1.926. Citado por MARTIN - (12).

58) GOZZANO y COLOMBATTI: Citados por MARTIN (12).

59).MACCAGNANI (F) y VIZZIOLI (R):

Considerazioni sulla patogenesi degli spasmi infantili - alla luce di un caso operato, di asportazione di un nodulo di sclerosi tuberosa ad evoluzione neoplastica situato nella testa del nucleo caudato.

Rivista di Neurologia, 1.959, 22, 6, 897.

60) GASTAUT (H), OUANCHIS (S), SOULAYROL (R):

III Etiologie.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec hypsarhyth-
mia. pp. 32.

GASTAUT y col. Masson et Cie. Paris. 1.964.

61) LAUNNY (CL.), BLANC (C), REBUFAT-DESCHAMPS (H):

Spasmes en flexion et hypsarhythmie. Mise on point a pro-
pos de dix observations personnelles.

Presse Medicale - 1.959 - 67, 22, 887.

62) BAIRD (H.W.) and BOROFKY (L.G.):

Infantile myoclonic seizures.

J. Pediat., 1.957 - 50, 332.

63) DEKABAN (A):

Neurology of Infancy.

WILLIAM and WILKING -CO-, édits. 1.959.

64) HAMOEN y HAKINGA: Citados por MARTIN (12).

65) RUSSELL y LAST: Citados por MARTIN (12).

66) SOREL (L), BERNHARD (R), ROGER (J), SOULOYROL (R), PIM-
SARD (H):

II Traitement de l'E.M.I.H.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarhyth-
mia. P-190.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

67) BOWER (B.D.) and JEAUVONS (P.M.):

The effect of corticotrophin and prednisolone on infantile spasms and hypsarrythmia.

E.E.G. and clin. Neurophysiol. 1.960 - 12, 543.

68) GASTAUT y col.: En SOREL (66) p. 195.

69) JEAUVONS (P.M.):

The effect of chlordiazepoxide on the E.E.G. Epilepsia - Fourth Series, 1.962, 3, 1, 110.

70) SACRISTAN (J.M.): Datos no publicados (1.972).

71) ROGER (J), SOULAYROL (R), PINSARD (N):

Quatrième Partie.

Mode de Debut et Evolution des E.M.I.H.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarrythmia. P-111.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

72) BURNETT (L.J.), GIBBS (E.L.) and GIBBS (F.A.):

Prognosis in infantile spasms.

Pediatrics - 1.959, 21, 719.

73) GASTAUT (H), OUAHCHI (S), SOULAYROL (R):

III Etiologie.

En L'Encephalopathie Myoclonique Infantile avec Hypsarrythmia. P-25.

GASTAUT y col. Ed. Masson et Cie. Paris. 1.964.

74) GULOTTA (F):

Compendio di neuropatologia.

P-132. Piccin Ed. 1.971 - PADOVA.

75) JOST (A):

La place de la croissance cerebrale dans la croissance corporelle - 481 -P.

En Regional development of the brain in early life. MINKOUSKY Ed. Blackwell scientific publications - 1.967 - Oxford and - Edinburgh.

76) BRIZZEE (K.E.), VOGT (J), KHARECHTKO (X):

Postnatal changes in glia neurone index with a comparison of methods of cell enumeration in the white Rat.

En PURPURA (D.P.) and SHADE (J.P.): Growth and maturation of de brain. Progress in Brain Research. Amsterdam: Elsevier, 4 136, 1.964.

77) SCHERRER (J):

En Discussion of the R. Varley's papers:

Les secteurs d'activités electrocorticales. Leur developpement post-natal. En MILKOUSKY (A): Regional development of - the brain in early life - Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh 1.967.

78) RABINOWICZ (TH.):

Quantitative appraisal of the cerebral cortex of the premature infant of 8 months.

En MINKOUSKY (A): Regional development of the brain in - early life - Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh 1.967.

79) PURPURA (D.P.):

Nature of electrocortical potentials and synaptic organizations in cerebral and cerebellar cortex.

Int. Rev. Neurobiol. 1, 47, 1.959.

80) PURPURA (D.P.):

Synaptic organization of immature cerebral cortex.

World Neurol. 3, 275, 1.962.

81) PURPURA (D.P.) and PAPPAS (G.D.):

Structural Characteristics of neurons in the feline hippocampus during postnatal ontogenesis.

Exp. Neurol. 22, 379, 1.968.

82) PURPURA (D.P.):

Stability and Seizure Susceptibility of Immature Brain.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies.

JASPER, (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown BOSTON 1.969.

83) NOBACK (C.R.) and PURPURA (D.P.):

Postnatal ontogenesis of cat neocortex.

J. Comp. Neurol. 117, 291, 1.961.

84) MARTY (R) y SCHERRER (J):

Criteres de maturation des systemes afferents corticoux.

En Growth and Maturations of the Brain. PURPURA (D.P.) et SCHADE (J.P.) Ed. pp. 222, 236. ELSEVIER. Amsterdam 1.964.

85) FOX (M.W.):

Neuronal development and ontogeny of evoked potentials in auditory and visual cortex of the dog. Electroenceph. Clin.

Neurophysiol. 24, 213, 1.968.

86) GRUNER (J.E.) et ZAHND (J.P.):

Sur la maturation synaptique dans le cortex visuel du lapin.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-125.

Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. 1.967.

87) RAMON y CAJAL (S):

Histologie du Systeme Nerveux.

Maloine Ed. Paris. 1.910.

Reimpresion. Madrid 1.954-1.955. C.S.I.C. Vol. 2.

88) RAMON y CAJAL (S):

Studies on Vertebrate Neurogenesis.

Thomas Springfield (Illinois) 1.959.

89) SZENTAGOTHAÏ (J):

Architecture of the Cerebral Cortex.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-13.

Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. 1.967.

90) SCHMIDT (C.G.):

Gehirn und Nerven.

En Physiologische chemie. II Der Stoffwechsel, II. Tomo A P. 613. Springer 1.926. Berlin.

91) YAKOVLEV (P.I.) and LECOURS (A.R.):

The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-3. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. 1.967.

92) FARKAS-B. (E):

Aspect biochimique et histochimique de la maturation du -
système nerveux.

Journées Parisiennes de Pédiatrie. 1.970. 315, 366. Flam-
marion Edit. Paris.

93) WINDLE (W.F.):

Maturation of the brain related to variables in the envi-
ronment.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in -
Early Life. P-395. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh
1.967.

94) JILEK. (L):

The reaction and adaptation of the central Nervous system
to stagnant hypoxia and anoxia during ontogeny.

En HIMWICH (H.A.): Development Neurobiology -331, 369-
CH. Thomas Publ. 1.970 Springfield. Illinois. U.S.A.

95) PURPURA (D.P.), SHOFR (R.J.) and SCARFF (T):

Intracellular study of spike potentials and synaptic acti-
vities of neurons in immature neocortex.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Ear-
ly Life. P-297. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh 1.967.

96) VERLEY (R), GARMA (L), SCHERRER (J):

Conceptions récentes sur le développement du Système Ner-
veux des Mammifères.

Année Psychologique. 1.966. 69 - fasc 2, 455.

97) SCHADE (J.P.):

En Discussion of the R. Varley's papers:

Les secteures d'activités electrocorticales. Leur developpement post-natal. En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and - Edinburgh 1.967.

98) CRAGG (B.G.) and TEMPERLEY (H.N.V.):

The organizations of neurones: a co-operative analogy.

Electroenceph Clin. Neurophysiol. 1.958, 10, 291.

99) ARVANITAKI (A):

Effects in an axon by the activity of a contiguous one.

J. Neurophysiol. 5, 89, 1.942.

100) BENNETT (M.V.L.):

Physiology of electrotonic junctions.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 137, 509, 1.966.

101) GRINNELL (A.D.):

A study of the interaction between motoneurones in the frog spinal cord.

H. Physiol. (London) 182, 612, 1.966.

102) GRUNDFEST (H) and MAGNES (J):

Excitability changes in dorsal roots produced by electronic effects from adjacent afferent activity.

Amer. J. Physiol. 164, 502, 1.951.

103) NELSON (P.G.):

Interaction between spinal motoneurons in the cat. J.
J. Neurophysiol. 29, 275, 1.966.

104) JASPER (H.H.):

Mechanisms of Propagation: Extracellular Studies. P-421.
En Basic Mechanisms of the Epilepsies. Ed. JASPER (H.H.),
WARD (A.A.) and POPE (A). Little Brown (Boston) 1.969.

105) PURPURA (D.P.):

Discussion: Mechanisms of Propagation: Intracellular Studies.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-441.
JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown.
Boston. 1.969.

106) MARTY (R):

Maturation post-natale dy système auditif.
En Regional Development of the Brain in Early Life. P-327.
MINKOUSKY (A) Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh.
1.967.

107) BERGLAND (R.M.):

Newer concepts of myelin formation correlated to functional changes.
A.M.A. Arch. Neurol. Marz. 1.960. 2. 260.

108) WOODSBURY (J.W.):

Biophysics of cellular membrane.
En Neurophysiology - PATTON, RUCH, WOODSBURY, TOWE. SAUNDERS Co. Ltd. Ed. 1.965. PHYLADDELFHYA, LONDON.

109) WOLLEMAN (M):

Metabolisme des Mediateurs Chimiques du Systeme Nerveux.
Masson y Cie. 1.972. Paris.

110) TOWER (D.B.):

Neurochemical Mechanisms.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-611.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed Little Brown.

Boston. 1.969.

111) HIMWICH (H.E.), PSCHIEDT (G.R.) and SCHWEIGERDT (A.K.):

Comparative studies on development of biogenic amines in -
brains of growing rabbit and cats.

En Regional Development of the Brain in Early Life. P-273.

MINKOUSKY (A) Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh.

1.967.

112) SHARPLES (S.K.):

Isolated and Deafferented Neurons: Disuse Supersensitivity.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-329.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown.

Boston 1.969.

113) CLARE (M.H.) and BISHOP (G.H.):

Potential wave mechanisms in cat cortex.

Electroenceph Clin Neurophysiol. 1.956, 8, 583.

114) CREUTZFELDT (O.D.) and MEISCH (J.J.):

Changes of cortical neuronal activity and E.E.G. during hypoglycemia.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl. 24, 154, 1.963.

115) JANZ (D) y AKOS (R):

Über die rolle praenataler faktoren bei der Ätiologie der propulsive - Petit Mal - Epilepsie. (West - Syndrom).

J. Neurol. Sci. (Amst.) 4, 401, 1.967.

116) CREUTZFELDT (O.D.), FUSTER (J.M.), LUX (H.D.) and NA
CIMIENTO (A):

Experiment eller Nachweis zwischen E.E.G.-Wellen und Akti
vitätscorticaler Nervenzellen.

Naturwissenschaften 51, 166, 1.964.

117) CREUTZFELDT (O.D.), WATANABE (S), and LUX (H.D.):

Relations Between E.E.G. phenomena and potentials of sin-
gle cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epi-
cortical stimulation.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 20, 1, 1.966a.

118) CREUTZFELDT (O.D.), WATANABE (S), and LUX (H.D.):

Relations between E.E.G. phenomena and potentials of sin-
gle cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 20, 19, 1.966b.

119) CREUTZFELDT (O.D.):

Neuronal Mechanisms Underlying the E.E.G.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-397.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown.
Boston. 1.969.

120) ANDERSEN (P), and ANDERSSON (S.A.):

Physiological Basis of the Alpha Rhythm.

New York: Appleton-Century-Crofts. 1.968.

121) ELUL (R):

Brain waves: Intracellular recording and statistical analysis help clarify their physiological significance. Data Acquis and Proc. in Biol. and Med. 5, 93, 1.968.

122) BREMER (F):

Considerations sur l'origine et la nature des "ondes" cerebrales.

E.E.G. Clin. Neurophysiol. 1.949, 1, 177.

123) ELLINGSON (R.J.):

Methods of recording cortical evoked responses in the human infant.

In MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-413.

Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. 1.967.

124) SAMSON DOLLFUS (D): Vease 26.

125) DREIFUS-BRISSAC (C): Vease 24.

126) PARMELEE (A.H.Jr.), WERNER (W.H.), AKIYAMA (Y), STERN (E) and FLESCHER (J):

Electroencephalography and brain maturation.

In MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-459. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. 1.967.

127) LE ROY CONEL (J):

The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex: - 1.939 Vol. 1 - 1.963 Vol. VII.

Harvard University Press, Cambridge, Mass.

128) GRUNER (J.E.):

Etude histologique de la maturation du Système Nerveux.

En Première Congrès Européen de Pédopsychiatrie. 1,960,
13, 20. Paris.

129) SCHOLL (D.A.):

The Organization of the Cerebral Cortex. P-56.

METHUEN and Co. Ed. LONDON. 1.956.

130) RICHTER (D):

Enzymatic activity in the nervous system in early life.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-137. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh.
1.967.

131) HYDEN (H):

Environmental factors affecting the biochemical response of neurons and glia, studied by microchemical techniques.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-137. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh.
1.967.

132) VERLEY (R):

Les secteurs d'activités électrocorticales. Leur développement post-natal.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Early Life. P-367. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh.
1.967.

133) MINKOUSKY (H):

Acercá de la evolución anatómico-fisiológica de las funciones cerebrales en el lactante y en el pálido.

En Neuropsychologia y Pediatria. Buenos Aires. Ed. Alfa. -
1.956.

134) FARKAS-BARGETON (E) et THIEFFRY (S):

Etudes histoenzymologiques de la maturation du cerveau chez
le rat.

En MINKOUSKY (A): Regional Development of the Brain in Ear-
ly Life. P-503. Ed. Blackwell Sci. Pub. Oxford and Edinburgh. -
1.967.

135) MC. ILWAIN (H):

Cerebral Energy Metabolism and Membrane Phenomena.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-83.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown.
Boston. 1.969.

136) LOPEZ (J.L.) et FILHO (U.V.):

Tracé E.E.G. de type hypsarhythmia (GIBBS) chez l'adulte.
J. Bras. Psiquiat. 1.960, 9, 289.

137) KELLAWAY (P):

Ontogenetic Evolution of the Electrical Activity of the -
Brain in man and in animals.

IV e congrés d'E.E.G. et de Neurophys. Clin. Acta Med. Belg.
141. 1.957.

138) KOOL (K.A.):

Genesis and Regulation of Electrical Activity of the Brain.

En Fundamentals of Electroencephalography. Ed. Harper & Row.
1.971. New York. London.

139) SMITH (J.R.):

The frequency growth of the human alpha rhythms during normal infancy and childhood.

J. Psychol, 1.941, 11, 177.

140) LINDSLEY (D.B.):

A longitudinal study of the occipital alpha rhythm in normal children: frequency and amplitude standards.

J. Genet Psychol, 1.939, 55, 197.

141) FESSARD (CL.):

Maturation du Systememe Nerveux de Lenfant. Ses principaux caracteres.

Tomado de TANNER, 1.961.

En L'E.M.C. 4090, A¹⁰, 6 - 1.972.

142) TIMIRAS (P.S.):

Discussion. Role of Hormones in Development of Seizures.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-727.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown. Boston. 1.969.

143) TUCHMAN - DUPLESSIS (CL.):

Etudes des Glandes Endocrines des anencephales.

Biol. Neon. 1, (N-S) 8, 32, 1.959.

144) ZACHMANN :

Fisiologia y Patologia de las capsulas suprarrenales en el recien nacido.

Bol. S. Arag. P. 1, 2, 1.971 - 7.

145) VERNADAKIS (A) and TIMIRAS (P.S.):

Effects of estradiol and cortisol on neural tissue in cul
ture.

Experientia, 23, 467, 1.967.

146) CASPER (R), VERNADAKIS (A) and TIMIRAS (P.S.):

Influence of estradiol and cortisol on lipids and cerebro
sides in the developing brain and spinal cord of the rat.

Brain Res. 5, 524, 1.967.

147) VALCANA (T), VERNADAKIS (A) and TIMIRAS (P.S.):

Influence of estradiol and cortisol on electrolytes in the
central nervous system of developing rats.

Neuroendocrinology, 2, 326, 1.967.

148) WOODBURY (D.H.):

Effect of adrenocortical steroids and adrenocorticotrophic
hormone on electroshock seizure threshold.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 105, 27, 1.952.

149) TIMIRAS (P.S.), WOODBURY (D.H.) and GOODMAN (L.S.):

Effect of adrenalectomy, hydrocortisone acetate and deso-
xycorticosterone acetate on brain excitability and electrolyte
distribution in mice.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 112, 80, 1.954.

150) VERNADAKIS (A) and WOODBURY (D.H.):

Effect of cortisol on the electroshock seizure thresholds
in developing rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 139, 110, 1.963.

151) TIMIRAS (P.S.), WOODBURY (D.M.) and BAKER (D.H.):

Effect of hydrocortisone acetate, desoxycorticosterone acetate, insulin, glucagon and dextrose, alone or in combination, on experimental convulsions and carbohydrate metabolism.

Arch. Int. Pharmacodyn, 105, 450, 1.956.

152) TORDA (G) and WOLFF (H.G.):

Effects of various concentrations of adrenocorticotrophic hormone on electrical activity of brain and on sensitivity to convulsioninducing agents.

Amer. J. Physiol. 168, 406, 1.952.

153) BOTELLA (J):

J. Arch. Gynäk 83, 75, 1.953. Citado por Botella Llussia.

Fisiologia Femenina.

Ed. Cientifico Medica. Madrid. 1.971.

154) BERNARD (R): Citado por SOREL (66).

155) PORTER (K):

The Ground Substance. Observations from electro microscopy.

En: The cell. Ed. J. Branchet y A. Mirsky. Academic Press. 1.961. New York and London.

156) FILIMONOFF (J):

Zur embryonalen und postembryonalen Entwicklung der Grosshirnrinden des Menschen.

J. Psychol Neurol. (Lpz.) 39, 323, 1.929.

157) ROBACK (H.N.) y SCHERRER (H.J.):

Über die feinere Morphologie des Frühkindlichen Gehirn unter besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung.

Virchows Arch. Path. Anat. 294, 365, 1.935.

158) MILLICHAP (J.G.):

Systemic Electrolyte and Neuroendocrine Mechanisms.

En Basic Mechanisms of the Epilepsies. P-709.

JASPER (H.H.), WARD (A.A.) and POPE (A). Ed. Little Brown. Boston, 1.969.

Nota: Todos los autores que tienen una (H), han sido citados por GASTAUT y ROGER en 1.964.

BIBLIOGRAFIA ESTADISTICA

KAUKO RAUKO - Acta polytechnica Scandinavica - Helsinki -
1.967.

PROSCHAN y BIKE - Proceeding of the Fifth Berkeley symposium
on Mathematical statistics and probability. Vol. III.

"Test for monotone failure rate".

Physical Sciences and engineering. Ed. by Lucien Lecon 1.965.

SIXTO RIOS - Métodos Estadísticos. P-133.

Ed. Mc. Gray Hill - del Castillo. Madrid.

ARNAIZ VELLANDO - Introducción a la Estadística Teórica. -
P-270. Ed. Lex Nova. Madrid.

TABLAS DOCUMENTA GEIGY. 1.969.

FISCHER y YATES - Statistical Tables for Biological Agricultural
and Medicine Research.

Oliver and Boyd Ltd. Edinburgh.

En: Bioestadística Alvin E. Lewis. CECSA. 1.969.